

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR B-ZELLEN-FUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE
NACH PANKREASGANGOBSTRUKTION UND DRAINAGEOPERATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt von

MICHAEL GUMBEL
aus Mainz

Mainz 1979

Aus der Chirurgischen Klinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Prof. Dr. med. F. Kümmerle)

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR B-ZELLEN-FUNKTION DER BAUCHSPEICHELDRÜSE
NACH PANKREASGANGOBSTRUKTION UND DRAINAGEOPERATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Medizinischen Fachbereich vorgelegt von

MICHAEL GUMBEL
aus Mainz

Mainz 1979



Dekan : Professor Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter : Professor Dr. med. G. Mangold
2. Gutachter : Professor Dr. med. M. Rothmund

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>FRAGESTELLUNG</u>	6
3. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	7
3.1. Versuchstiere.....	7
3.2. Versuchsmodell.....	7
3.3. Operationen.....	9
3.3.1. Narkose.....	9
3.3.2. Duodenal-Pouch und Pankreasfistel.....	9
3.3.3. Pankreasgangligatur.....	10
3.3.4. Drainage-Operation.....	10
3.3.5. Probeexcision.....	11
3.3.6. Nachbehandlung und Pflege.....	11
3.4. Funktionsprüfungen.....	13
3.4.1. Intravenöser Glukose-Toleranztest.....	13
3.4.2. Durchführung des intravenösen GTT.....	14
3.5. Auswertung.....	14
3.5.1. Blutzuckerbestimmung.....	14
3.5.2. Berechnung der Glukose-Eliminationskonstanten K....	14
3.5.3. Bestimmung des Immunologisch-reaktiven Insulins....	15
3.5.4. Berechnung der Integrierten-Insulinausschüttung....	15
3.6. Statistische Auswertung.....	16
4. <u>ERGEBNISSE</u>	18
4.1. Versuchsverlauf.....	18
4.2. Verhalten der Nüchtern-Blutzuckerwerte.....	19

4.3.	Verhalten der Glukose-Eliminationskonstanten K....	19
4.3.1.	Tendenzen.....	19
4.3.2.	Statistisches Verhalten der K-Werte.....	30
4.3.3.	Graphische Darstellung.....	35
4.4.	Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung....	37
4.4.1.	Tendenzen.....	37
4.4.2.	Statistisches Verhalten der Integrierten-Insulin- ausschüttung.....	47
4.4.3.	Graphische Darstellung.....	51
5.	<u>BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG</u>	52
6.	<u>DISKUSSION</u>	53
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	65
	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	I-XIII

1. EINLEITUNG

Stenosen, Strikturen, Konkrementbildungen - Obstruktionen des Pankreasgangsystems also, spielen in der Pathophysiologie bzw. Pathologie der Bauchspeicheldrüse eine große Rolle (4). Ursachen dieser Beeinträchtigung der Abflußwege sind in erster Linie Steinverschlüsse, in das Ganglumen vorwachsende Tumoren, Veränderungen der Strukturen im Rahmen des Krankheitsbildes der Mucoviscidose und der akuten, der chronischen und der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis. Gerade diese chronischen Verlaufsformen der Pankreatitis nehmen im klinischen Krankengut immer mehr zu. Die Hauptursache hierfür dürfte der zunehmende Alkoholabusus sein (28, 43, 69). Schon Friedreich (25) schrieb 1875 dem "abusus spirituosorum" in diesem Zusammenhang eine maßgebende Rolle zu. Eine zu fett- und proteinreiche Ernährung ist sicher auch von Bedeutung (78), biliäre Ursachen sind dagegen nach Ammann (2) zu vernachlässigen. Auch die in den letzten Jahren verbesserten diagnostischen Möglichkeiten haben ihren Teil dazu beigetragen, daß die Diagnose "Pankreatitis" häufiger als früher gestellt wird. So teilte Schwemmele (81) einen sprunghaften Anstieg der Operationen an der Drüse nach Einführung der endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreaticographie (ERCP) und anderer präoperativer Untersuchungsverfahren zur Objektivierung der morphologischen Veränderungen an dem Organ mit. Newtons (62) Prophezeiung aus dem Jahre 1929, die Operation an diesem Organ bleibe eine Verzweiflungstat, hat sich für die Mehrzahl der Pankreaserkrankungen nicht bewahrheitet.

Besonders die chronischen Verlaufsformen der Pankreatitis sind

Gegenstand einer operativen Therapie, da diese Krankheiten durch konservative Maßnahmen wenig beeinflussbar sind und häufig mit Komplikationen einhergehen (45, 84). Abgesehen von dem langwierigen und qualvollen Zustand des "Ausbrennenlassens" der chronischen Pankreatitis, der den Patienten nicht selten zum Toxikomanen werden läßt (45), seien hier als mögliche Komplikationen mechanische Beeinflussung von Nachbarorganen (Duodenalstenose, segmentäre portale Hypertension, Choledochuskompression), pankreatogener Aszites und Pleuraerguß, Zysten, Fisteln und nicht zuletzt die in- und exkretorische Insuffizienz genannt. Die Berichte über den postoperativen Zustand der Patienten scheinen ein frühes operatives Vorgehen bei den chronischen Verlaufsformen der Pankreatitis zu rechtfertigen. So stellten Lankisch und Mitarbeiter (47) bei Untersuchungen des Göttinger Krankengutes (1966-1974) eine eindeutige Besserung des Zustandes der operierten Patienten in Hinblick auf Schmerzfreiheit, Körpergewicht, allgemeinem Wohlbefinden, Leistungs- und Arbeitsfähigkeit und auch in Hinblick auf die exokrine Funktion fest. In Bezug auf die endokrine Funktion war das Ergebnis allerdings nicht befriedigend. Vergleichbare Ergebnisse werden aus der Mainzer Chirurgischen Universitätsklinik berichtet, wo in den Jahren 1964 bis 1975 201 Patienten mit einer chronischen Pankreatitis operativ behandelt wurden (54).

Seit die chronische Pankreatitis chirurgisch angegangen wird, ist neben der Frage der Operationsindikation und dem günstigsten Zeitpunkt für den Eingriff auch die Diskussion über das Operationsverfahren im Gange. Tierexperimentelle Untersuchungen, das differenziertere Wissen über die pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Veränderungen bei dieser Krankheit, verfeinerte

chirurgische Techniken und vergleichende Langzeitstudien am Mensch brachten immer wieder neue Aspekte. Auch bietet die chronische Pankreatitis aus klinischer Sicht ein so buntes Bild, daß ein Patentrezept für die Behandlung nicht angeboten werden kann. Im Folgenden seien die wichtigsten operativen Verfahren kurz vorgestellt :

A.) Eingriffe in der Umgebung des Organs.

- a.) Die Vagotomie mit gleichzeitiger Magenresektion nach Billroth II zur "Ruhigstellung" des Organs (75). Sie ist heute verlassen worden.
- b.) Die doppelseitige Splanchnektomie mit Resektion des oberen Poles des Ganglion Coeliacum. Nur noch vereinzelt angewandt bei unbeeinflussbarem Schmerzsyndrom, scheint dieses Verfahren zeitlich begrenzte Wirkung zu haben und auf Dauer doch einen Zweiteingriff am Pankreas selbst erforderlich zu machen (12, 43, 53).
- c.) Operationen an den Gallenwegen (Cholecystektomie, gegebenenfalls Choledochusrevision). Sie sind gerechtfertigt bei erwiesener biliärer Pathogenese der chronischen Pankreatitis, weil sie eine kausale Behandlung darstellen. (53).
- d.) Die Sphincterotomie, Sphincteroplastik mit retrograder Gangdilatation. Der Anwendungsbereich dieser Technik ist auf Papillenobstruktionen unterschiedlicher Genese, auf Spasmen des Sphincter Oddi und auf Fibrosierungen im direkt anschließenden Teil des Ductus pancreaticus beschränkt (40, 85, 88).

B.) Eingriffe am Organ selbst.

Grundsätzlich muß man hier zwischen organerhaltenden und resezierenden Operationsverfahren unterscheiden.

- a.) Organerhaltende, drainierende Operationsverfahren (Pankrea-

tiko-Jejunale Anastomosen).

Unterschiedliche Verfahren nach Du Val (17), Puestow und Gillesby (72) und Mercadier (59) haben als Voraussetzung ein dilatiertes, drainagefähiges Gangsystem. Die Anastomose führt durch eine Beseitigung oder Umgehung der Abflußbehinderung (Steine, Strikturen) zur Dekompression des Gangsystems. Auch bei diffuser chronischer Pankreatitis werden diese Verfahren zum Teil durchgeführt. Bei Pseudozysten ist die äußere (32) bzw. heute die innere Drainage (6, 15) die Methode der Wahl, soweit die Zyste das einzige morphologische Substrat der Pankreatitis ist. Bei diesem Eingriff wird eine Anastomose der Zyste mit dem Magen, dem Duodenum oder bevorzugt mit dem Jejunum hergestellt.

b.) Resezierende Verfahren.

Je nach Lokalisation und Ausbreitung des Krankheitsprozesses finden folgende Verfahren Anwendung: die partielle Linksresektion (Schwanzresektion) (52), die subtotale, sogenannte 95% Resektion nach Fry und Child (26), die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple (90) und die totale Duodenopankreatektomie (13).

Bei vielen dieser resezierenden Verfahren sind Modifikationen im operativen Vorgehen bekannt, welche einzeln aufzuzählen den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würde. Grundsätzlich stellt sich jedoch die Frage, ob ein in situ verbleibender Drüsenrest drainiert werden sollte, das heißt, ob man das Gangsystem des Restpankreas in irgend einer Form an den Darm wieder anschließen sollte. Dieses Problem war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (8, 15, 22, 29, 44, 48, 69, 85). Besonderes Interesse galt dabei den Arbeiten, welche den Einfluß einzelner Operationsverfahren auf die endokrine

B - Zellen Funktion des Organs untersuchten (18, 30, 49, 51, 60, 63). Im Rahmen tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen wurden hierbei entweder nur drainierte oder nicht drainierte Kollektive betrachtet, oder man beschränkte sich auf die Feststellung, daß bei dem einen oder anderen Verfahren eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels auftrat oder ausblieb (47). Es fanden sich auch widersprüchliche Ergebnisse, die zum Teil sicher durch unzureichend durchgeführte Funktionstests zu erklären sind. Größere kontrollierte Studien über das Funktionsverhalten der B - Zellen nach einem drainierenden Operationsverfahren im Vergleich zu Verfahren ohne pankreo-digestive Anastomosen wurden bis heute nicht erstellt (15). Die vorliegende Arbeit versucht zu dieser Fragestellung eine Aussage zu machen und deren Konsequenzen zu diskutieren.

2. FRAGESTELLUNG

Die vorliegende tierexperimentelle Untersuchung soll zur Klärung folgender Fragen beitragen:

- 1.) Führt eine 8 bzw. 16 wöchige Ligatur der Ausführungsgänge des Pankreas zu einer Funktionseinbuße des endokrinen Anteils der Drüse ?
- 2.) Wie wirkt sich eine Drainage-Operation nach 8 wöchiger Ligaturdauer auf die Glukosetoleranz und auf die Insulinausschüttung aus ?
- 3.) Ist eine Verbesserung der endokrinen B-Zellen Funktion bei den drainierten Versuchstieren im Gegensatz zu den nicht drainierten Kontrolltieren festzustellen ?

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten uns 32 gesunde, männliche, durchschnittlich 1 Jahr alte Beagle-Hunde mit einem Körpergewicht von 8 bis 22 Kilogramm. Die Tiere waren in den Tierställen der Universität Mainz nach den Vorschriften des Veterinär-amtes untergebracht. Vor Versuchsbeginn waren sie den üblichen Impfungen unterzogen worden.

3.2. Versuchsmodell

Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn willkürlich einer Probandengruppe (20 Hunde) bzw. einer Kontrolltiergruppe (12 Hunde) zugeteilt. Vor Beginn des eigentlichen Untersuchungsprogrammes, in dessen Rahmen alle Tiere über 16 Wochen beobachtet und jeweils 3 mal operiert wurden, wurden die Ausgangs- bzw. Vergleichswerte für die späteren Untersuchungen gewonnen. Das Versuchsmodell gestattete einen Vergleich zwischen Kontrolltieren, welche 16 Wochen ligiert waren und Probanden, welche nach 8-wöchiger Ligaturzeit für weitere 8 Wochen in drainiertem Zustand beobachtet wurden. (Tab. 1)

Probanden-Gruppe	Kontrolltier-Gruppe
Test 0	Test 0
Anlage des Duodenalpouch	Probeentnahme (PE)
Pankreasgangligatur	Pankreasgangligatur
Test I (3 Wo. nach Ligatur)	Test I (3 Wo. nach Ligatur)
Test II (8 Wo. n. Ligatur)	Test II (8 Wo. n. Ligatur)
Drainage-Operation	Probeentnahme (PE)
Test III (3 Wo. n. Drainage)	Test III (11 Wo. n. Ligatur)
Test IV (8 Wo. n. Drainage)	Test IV (16 Wo. n. Ligatur)
Tötung und Histologie	Tötung und Histologie

Tab. 1: Versuchsanordnung für die Probanden - und Kontrolltier-Gruppe.

Bei einigen Tieren stellte sich bei der Drainage-Operation auf Grund des intraoperativen Befundes heraus, daß sie nicht oder nicht ausreichend ligiert worden waren. Diese Hunde wurden nachligiert und ihre bis dahin gewonnenen Werte mit Ausnahme der Ausgangswerte verworfen. Sie wurden 3 bzw. 8 Wochen nach der Nachligatur erneut den Tests I und II unterzogen und dann wieder in den normalen Versuchsablauf eingegliedert. So befanden sich alle überlebenden Hunde 16 Wochen im Versuch. Nach Abschluß der Untersuchungen wurden die Tiere mit dem in der Tiermedizin zur schmerzlosen Euthanasie verwandten T 61 (Farbwerke Hoechst) getötet.

3.3. Operationen

3.3.1. Narkose

Die Operationen an den nüchternen Tieren wurden unter Neurolept-analgesie durchgeführt. Die Hunde wurden durch eine intramuskuläre (im.) Injektion von 0,69 mg/kg Körpergewicht Jetrium^R und 0,5 mg/kg Körpergewicht Combelen^R unter Zusatz von 0,5 mg Atropin betäubt. Danach wurden die Versuchstiere intubiert. Während der Operation atmeten sie ein N₂O/O₂ Gemisch im Verhältnis 3:1 ein. Bei Bedarf wurden sie mit Alloferin^R relaxiert und dann unter positivem Druck maschinell beatmet. Während der Operation wurden jedem Hund circa 500 ml einer Lävulose - Elektrolytlösung über eine Verweilkanüle intravenös (iv.) infundiert. Bei größerem Blutverlust wurde ihnen zusätzlich Blut von Spenderhunden transfundiert.

Die Operationen selbst wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

3.3.2. Duodenal - Pouch und Pankreasfistel

Nach Eröffnen des Bauchraumes wurde das Pankreas aufgesucht und nach Unterbindung der kleinen Ausführungsgänge - beim Hund findet man bis zu 5 Ausführungsgänge (4) - wurde die Drüse bis auf den Ductus accessorius, welcher die Hauptverbindung zwischen Pankreas und Duodenum darstellt, komplett vom Darm isoliert. Es wurde eine aus der Darmpassage ausgeschaltete Duodenaltasche (Pouch) von 4 bis 5 cm Länge an der Stelle hergestellt, an welcher der Ductus

accessorius in das Duodenum einmündet. Die Darmkontinuität wurde durch eine End-zu-End Duodeno-duodenostomie aboral der Choledochus-einmündung wiederhergestellt. Zur Durchführung exokriner Funktionsprüfungen (55, 89) wurde eine zweiseitenklige, metallene Kanüle implantiert, deren langer Schenkel von der Körperoberfläche direkt zum Duodenallumen führte, während der kurze, rechtwinklig abgehende Schenkel den Duodenalpouch im Nebenschluß verband. Diese Anordnung gestattete wahlweise den Abfluß des Pankreassekretes in den Darm bzw. nach außen. Die Bauchhöhle wurde schichtweise wieder verschlossen (Abb. 1 : Op I).

3.3.3. Pankreasgangligatur

Nach Freilegung des Operationsgebietes wurde der Ductus accessorius dargestellt. Der Gang wurde möglichst nahe des Pouch (Probanden) bzw. nahe dem Duodenum (Kontrolltiere) doppelt unterbunden, durchtrennt und markiert. Das Wundgebiet wurde serosiert und die Bauchhöhle schichtweise wieder verschlossen (Abb. 1 : Op II).

3.3.4. Drainage - Operation

Die Bauchhöhle wurde eröffnet und der meist dilatierte Ductus accessorius aufgesucht. Nach sparsamer Resektion des ligierten Gangstumpfes wurde dieser in das aus der Darm-Passage ausgeschaltete Dünndarmstück reimplantiert. Nach Serosierung des Wundgebietes wurde die Bauchhöhle wieder verschlossen (Abb. 1 : Op III).

3.3.5. Probeexcision

Den Kontrolltieren wurde zwei mal eine etwa 0,5 cm x 0,5 cm große Gewebeprobe zu histologischen Untersuchungen entnommen. Die erste Probeexcision wurde aus dem duodenalen Drüsenabschnitt vor Pankreasgangligatur gewonnen, die zweite Probe aus dem lienalen Anteil der Drüse 8 Wochen nach der Gangligatur. Dabei wurden die Entnahmestellen durch Umstechung versorgt und mit Netz gedeckt.

(Abb. 1)

Am Versuchsende wurden bei Kontrolltieren und Probanden die Pankreata entnommen, fixiert und histologisch aufgearbeitet.

3.3.6. Nachbehandlung und Pflege

Alle Tiere wurden generell postoperativ durch eine einmalige Injektion von Tardocillin^R (1,2 Millionen Einheiten im.) antibiotisch abgedeckt. Sie erhielten in den ersten drei postoperativen Tagen jeweils 250 ml einer isotonen Glukose-Elektrolytlösung subcutan verabreicht. Am vierten Tag durften sie trinken und ab dem fünften Tag erhielten sie ihr normales Fressen (PAL^R oder eingeweichte, standardisierte Hundenahrung) ad libitum. Während des Versuchszeitraumes wurde ihnen einmalig ein Präparat fettlöslicher Vitamine (ADEX - Falk^R) injiziert.

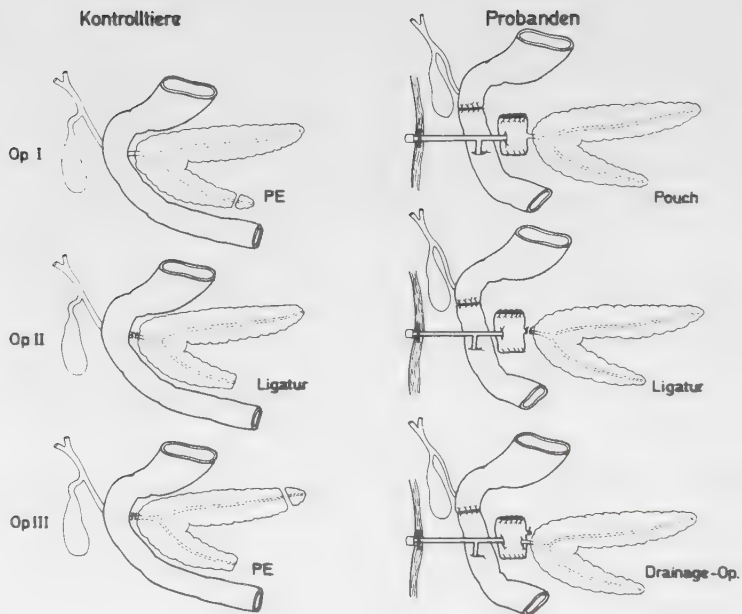


Abb. 1 : Schematische Darstellung der Operationen, welche an den Kontrolltieren und Probanden zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten unternommen wurden.

3.4. Funktionsprüfungen

3.4.1. Intravenöser Glukose-Toleranztest (iv. GTT)

Zur Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels stehen verschiedene Methoden zur Wahl wie oraler und intravenöser Glukosetoleranztest (OGTT bzw. iv GTT), Hormonbelastungstests mit Glukagon, Prednison oder Adrenalin, oder auch Belastungstests mit Sulfonylharnstoffen wie Tolbutamid und Chlorpropamid. Letzten Endes wird dabei immer die Insulinsekretion der Pankreas-B-Zellen stimuliert. Die Funktion der endokrinen Zellen wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung mit dem intravenösen Glukose-Toleranztest geprüft. Bei gleicher Treffsicherheit wie der orale GTT (42, 80), versprach der in Hinblick auf seine Unabhängigkeit von den durch die Darmoperationen eventuell beeinflussten gastrointestinalen Hormonen die genaueren Ergebnisse (24, 82). So sollen Sekretin (68) und auch das Gastric-inhibitory-polypeptide (Gip) (73) über die von Unger und Eisen-traut postulierte "hormonal enteroinsular axis" (86) bei oral verabreichter Glukose Einfluß auf die Insulinausschüttung haben. Auch die bei Hunden durch intravenöse Gabe exakter zu applizierende Glukosemenge sprachen für den intravenösen GTT. Ein weiterer Vorteil dieses Testes besteht in der Möglichkeit, das Untersuchungsergebnis durch einen einzigen Wert, die Glukose-Eliminationskonstante K, anzugeben (42).

3.4.2. Durchführung des intravenösen GTT

Nach 24 stündiger Nahrungskarenz wurde den Versuchstieren eine Verweilkanüle in die V.cephalica antebrachii gelegt und circa 3 ml Blut zur Bestimmung der Nüchternwerte von Blutglukose und Seruminsulin entnommen. Dann wurden 0,5 g Glukose / kg Körpergewicht einer 40 % igen Zuckerlösung intravenös injiziert und weitere Blutproben nach 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten entnommen.

3.5. Auswertung

3.5.1. Blutzuckerbestimmung

Die Glukosekonzentration im Blut wurde mit der Glucoseoxydase - Peroxydase Methode (38) unter Verwendung einer handelsüblichen Testpackung (GOD-Perid^R-Methode : Biochemica-Test-Combination) bestimmt. Gegenüber der Reduktionsmethode hat dieses enzymatische Verfahren den großen Vorteil, einfacher und glukosespezifisch zu sein (7). Dabei wird das mit Urac^R enteiweißte Serum unter Zusatz der Testsubstanz bei einer Wellenlänge von 436 nm photometrisch gemessen.

3.5.2. Berechnung der Glukose - Eliminationskonstanten K

Die während des GTT erhaltenen Blutzuckerwerte wurden auf semilogarithmischem Papier gegen die Zeit aufgetragen. Der Eliminations-

koeffizient K wurde über die graphische Darstellung aus der Formel $c_t = c_0 \times e^{-kt} \rightarrow k = \frac{\ln 2}{T} \times 100$ errechnet (82). Er gibt die pro Minute erfolgende "prozentuale Elimination" der Glukose aus der Blutbahn an (42).

3.5.3. Bestimmung des Immunologisch-reaktiven Insulins (IRI)

Das Immunologisch-reaktive Insulin wurde mittels des Radioimmunassays nach Yalow und Berson bestimmt (93). Dabei wird ein mit J^{125} -markiertes Testinsulin entsprechend der Seruminsulinkonzentration der Versuchstiere aus seiner Bindung mit einem spezifischen Antikörper gedrängt. Nach der Methode von Morgan und Lazarow (61) wird der Komplex dann durch einen zweiten Gamma-Globulinantikörper ausgefällt. Der Radioaktivitätsverlust ist ein Maß für das im Serum zirkulierende Insulin.

Um den durch die Inter-assay-Varianz bedingten Fehler möglichst klein zu halten, wurden die Seren der Versuchstiere eingefroren und erst am Ende der Untersuchungen zur Analyse gegeben. Die Insulinbestimmungen wurden in der Abteilung für Klinische Endokrinologie der Universität Mainz durchgeführt, die Blutzuckerbestimmungen im wissenschaftlichen Labor der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz

3.5.4. Berechnung der Integrierten Insulinausschüttung (I-IRI)

Um über die Gesamtmenge des sezernierten Hormons während des ein-stündigen GTT eine Aussage machen zu können, wurde nach der Methode

von Perley und Kipnis (67) die Fläche unter der Kurve der gegen die Zeit aufgetragenen Einzelmeßwerte bestimmt (I-IRI). Die Berechnung erfolgte mittels eines Rechenprogramms (9). Man erhält die Dimension $\mu\text{E min/ml}$ (63).

3.6. Statistische Auswertung

Die Prüfung der ermittelten Meßwerte auf Unterschiede innerhalb der Probanden- bzw. Kontrolltiergruppe erfolgte durch die Rangvarianzanalyse nach Friedman und den Wilcoxon-Test auf Paardifferenzen (92). Dabei wurden Unterschiede der Untersuchungsergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten nach den Operationen untereinander und im Vergleich zu den Ausgangswerten geprüft. Hierzu vergab man bei n Tieren und p Untersuchungszeitpunkten entsprechend der Größe der Absolutzahlen p Rangzahlen n mal. Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurden die Rangzahlen addiert. Die Differenzen zwischen den so erhaltenen Rangsummen wurden mit tabellierten Werten verglichen, die für ein spezifisches n und p die kritischen Differenzen ausweisen. Ein signifikanter Unterschied besteht dann, wenn die tabellierte kritische Differenz erreicht oder überschritten wird.

Zur Prüfung auf Unterschiede zwischen der Probanden- und Kontrolltiergruppe wurde der für ungleich große Gruppen geeignete Wilcoxon-Rangsummen-Test (92) herangezogen, der jeweils für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte durchgeführt wurde. Bei M Meßwerten der kleineren Gruppe und N Meßwerten der größeren Gruppe wurden M + N Rangzahlen vergeben, wobei der kleinste Meßwert die Rangnummer 1 und der größte die Rangnummer M + N erhielt. Die durch Addition der

Rangzahlen aus der kleineren Gruppe bestimmte Rangsumme T wurde mit tabellierten oberen und unteren Grenzwerten für spezifisches M und N verglichen. Ein signifikanter Unterschied zwischen kleinerer und größerer Gruppe besteht dann, wenn T außerhalb der tabellierten kritischen Grenzwerte liegt.

Auch die Prüfung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen erfolgt unter Benutzung ihrer Rangplätze mittels des Krueger-Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten (11). Dazu werden den beiden Variablen X und Y unter fortlaufender Auflistung der zu den verschiedenen Zeitpunkten ermittelten Meßwerten jeweils n Rangplätze zugeordnet. Die Differenz der Rangplätze ($x_i - y_i$) werden quadriert und die Summe der Quadrate gebildet. Der Rangkorrelationskoeffizient errechnet sich aus der Formel:

$$R = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{n (n^2 - 1)}$$

d = Differenz des Rangplatzpaares ($x_i - y_i$)

n = Anzahl der Rangplätze

Die tabellierten Signifikanzbereiche sind :

p = 0.05 für R = $\pm$ 0,297

p = 0.01 für R = $\pm$ 0,384

Durch die statistische Auswertung mit Rangnummern wird die bei kleinen Fallzahlen und großer Streuung der Meßwerte problematische Ermittlung eines Verteilungstyps, sowie die Benutzung von Mittelwerten und Standardabweichungen umgangen.

4. ERGEBNISSE

4.1. Versuchsverlauf

Von 32 Hunden lebten bis zum Versuchsende noch 22 Tiere, die während der Ligaturphase durchschnittlich 25 % an Gewicht verloren. Es starben neun Hunde aus der Probandengruppe und nur ein Tier aus der Kontrolltiergruppe. Schon vor Versuchsbeginn nahmen wir an, daß die Probanden infolge der größeren operativen Eingriffe eine höhere Letalität aufweisen würden als die Gruppe der Kontrolltiere. Aus diesem Grund waren auch mehr Hunde der Probandengruppe zugeteilt worden als der Kontrolltiergruppe.

Die Todesursachen der Tiere wurden bei der Autopsie ermittelt.

(Tab. 2)

Tier Nr.	Status	Versuchszeitpunkt	Todesursache
642.4	K	28 Tage n. Ligatur	abscedierende Pneumonie
633	P	25 Tg. n. Drainage	Colonperforation, Peritonitis
626	P	6 Tg. n. Drainage	Nahtinsuffizienz, Peritonitis
565	P	10 Tg. n. Drainage	Bauchdecken-Dehiszenz
551	P	10 Tg. n. Drainage	Nahtinsuffizienz, Peritonitis
357	P	26 Tg. n. Drainage	Milzruptur
193	P	5 Tg. n. Drainage	Invaginationsileus
23	P	2 Tg. n. Drainage	Nahtinsuffizienz, Peritonitis
6	P	5 Tg. n. Drainage	Pneumonie
2	P	3 Tg. n. Drainage	Nahtinsuffizienz, Peritonitis

Tab. 2 : Todesursachen der vorzeitig gestorbenen Tiere

K = Kontrolltiergruppe, P = Probandengruppe

Die Glukose- und Insulinwerte der verstorbenen Hunde wurden, soweit sie in den Versuchsabschnitten vor ihrer Erkrankung gewonnen werden konnten, mit in die Berechnungen einbezogen. Sie sind in den Tabellen 3 und 4 bzw. 8 und 9 mitaufgeführt.

4.2. Verhalten der Nüchtern-Blutzuckerwerte

Durchschnittlich weisen die Nüchtern-Blutzuckerwerte aller Tiere bei der Eingangsuntersuchung einen Wert von $\bar{x} = 57,4 \pm 10,7 \text{ mg\%}$ auf. Zu allen späteren Untersuchungszeitpunkten liegen die Nüchternwerte im gleichen Größenbereich. Durch die vorliegenden Versuchsbedingungen scheint dieser Parameter nicht beeinflusst zu werden. So stellten auch andere Untersuchergruppen unauffällige Nüchtern-Blutzuckerwerte bei bereits pathologischem Ausfall verschiedener Glukose-Toleranztests fest. (1, 21, 34, 39, 60).

4.3. Verhalten der Glukose-Eliminationskonstanten K

4.3.1. Tendenzen

Aus den Tabellen 3 und 4 geht hervor, daß bei 27 von 32 Hunden die Ausgangswerte der Glukose-Eliminationskonstanten K (Test 0) höher liegen als die aus der Ligaturphase stammenden Werte (Test I + II). Zwei Probanden (Nr. 631, 13) und drei Kontrolltiere (Nr. 90, 40, 15) erreichen zum Zeitpunkt I höhere Werte.

Keines der Kontrolltiere erreicht in den folgenden 8 Ligaturwochen

(Test III + IV) auch nur annähernd seinen Ausgangswert (Test 0),
wogegen dieser von vier Probanden (Nr. 642, 589, 357, 4) in der
Drainagephase sogar überschritten wird. Deutlich zeichnet sich nach
der Drainageoperation eine ansteigende Tendenz der K-Werte bei den
Probanden ab. Bei den Kontrolltieren dagegen ist ein mehr oder we-
niger stetiger Abfall der K-Werte festzustellen (Tab. 3 und 4).

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
531	0	61	190	186	134	105	75	65	2.315
	I	61	187	129	89	67	62	50	1.372
	II	49	170	114	84	79	65	56	1.047
	III	46	125	134	116	90	86	74	1.126
	IV	48	118	102	65	60	52	46	0.890
90	0	50	190	178	143	106	68	55	2.187
	I	55	169	152	127	80	65	55	2.576
	II	45	129	105	79	65	58	47	1.198
	III	70	189	131	120	110	98	86	0.807
	IV	51	130	117	111	106	93	87	0.720
41	0	60	205	160	105	72	55	45	2.524
	I	50	162	121	110	102	76	68	1.517
	II	52	160	-	86	72	63	52	1.220
	III	57	183	177	92	83	68	44	1.220
	IV	47	119	98	74	65	52	49	0.942

Tab. 3 : Serum-Glukosekonzentrationen (mg%) und Glukose-Eliminationskonstante K der KONTROLLTIERE während der intravenösen Glukose-Toleranztests zu den Zeitpunkten 0 bis IV.

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
40	0	62	200	171	102	82	64	65	1.847
	I	50	175	143	133	106	78	85	2.127
	II	48	136	114	76	64	58	46	1.100
	III	54	132	124	117	110	90	78	1.072
	IV	51	169	118	97	90	73	69	1.157
19	0	58	200	178	120	92	68	53	2.251
	I	60	244	208	206	161	125	89	1.973
	II	65	192	160	150	110	105	93	1.338
	III	56	182	111	108	98	90	86	0.716
	IV	45	202	137	114	91	77	63	1.533
18	0	40	200	145	125	95	68	55	2.418
	I	60	200	169	142	119	94	94	1.643
	II	66	195	165	128	117	100	82	0.992
	III	49	151	144	142	120	98	78	1.436
	IV	42	140	124	89	77	65	52	1.246

Tab. 3

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
17	0	45	150	138	130	112	78	56	2.072
	I	61	203	158	156	119	100	83	1.729
	II	66	199	182	166	127	112	80	1.515
	III	60	171	153	124	113	87	74	1.443
	IV	41	150	159	93	81	70	67	0.659
16	0	57	225	175	132	90	72	60	2.350
	I	65	180	163	142	122	94	75	1.657
	II	50	170	104	87	76	66	56	1.092
	III	46	137	93	89	88	71	65	0.945
	IV	53	138	107	80	72	59	50	1.226
15	0	50	222	170	134	120	85	65	1.858
	I	50	244	189	147	110	72	50	2.853
	II	48	141	94	84	76	65	78	1.027
	III	47	107	103	71	68	60	50	0.686
	IV	49	114	105	85	78	66	56	0.615

Tab. 3

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
14	0	58	163	125	115	105	70	60	2.042
	I	70	230	210	185	100	75	58	1.815
	II	43	155	110	74	68	58	53	0.981
	III	46	123	132	115	90	87	74	1.045
	IV	48	116	102	68	60	54	46	0.905
1	0	48	186	133	115	85	75	60	1.640
	I	61	194	186	158	141	114	89	1.314
	II	45	181	158	100	88	68	57	1.556
	III	52	130	120	118	116	90	78	1.131
	IV	51	169	118	97	90	76	69	0.988
642.4	0	54	180	163	128	95	67	56	2.568
	I	40	114	132	80	67	58	43	1.506

Tab. 3

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
642	0	67	195	180	145	120	93	70	1.770
	I	53	158	146	132	121	116	108	0.498
	II	57	147	154	144	103	85	71	1.240
	III	39	96	122	117	-	79	62	1.586
	IV	47	136	122	90	70	50	45	2.343
631	0	62	200	192	133	110	78	62	2.147
	I	65	155	140	130	75	70	60	2.317
	II	45	160	87	101	88	72	61	1.352
	III	49	126	111	75	62	51	41	1.523
	IV	48	130	112	82	68	54	44	1.660
629	0	78	204	163	154	114	83	84	2.444
	I	55	192	160	130	-	100	88	0.983
	II	51	128	139	82	74	65	56	0.929
	III	39	159	127	80	71	60	50	1.169
	IV	48	136	104	98	84	70	52	1.923

Tab. 4 : Serum-Glukosekonzentrationen (mg%) und Glukose-Eliminationskonstante K der PROBANDEN während der intravenösen Glukose-Toleranztests zu den Zeitpunkten 0 bis IV.

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
589	0	45	185	128	90	73	54	54	2.040
	I	76	216	182	150	129	95	74	1.843
	II	94	162	100	89	73	63	52	1.350
	III	55	162	139	112	91	62	49	2.380
	IV	40	118	110	135	100	84	60	1.839
375	0	77	201	145	123	93	67	42	2.410
	I	63	207	192	166	139	117	105	1.379
	II	36	182	144	121	110	109	93	0.445
	III	56	130	123	97	76	65	52	1.557
	IV	53	144	115	98	84	62	56	1.846
205	0	56	204	181	96	71	50	34	2.588
	I	55	203	166	147	132	98	68	1.650
	II	54	106	125	84	72	62	52	1.198
	III	39	191	132	127	102	86	67	1.526
	IV	43	157	110	94	83	64	50	1.553

Tab. 4

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
73	0	67	190	247	155	120	90	70	2.154
	I	65	180	145	135	100	80	60	2.045
	II	66	192	161	68	60	54	45	0.958
	III	56	128	124	80	68	63	52	0.920
	IV	56	122	103	94	81	67	57	1.268
71	0	48	152	140	130	112	63	56	2.310
	I	60	204	157	156	119	100	83	1.729
	II	68	199	180	166	128	112	80	1.520
	III	49	129	119	102	88	68	51	1.818
	IV	54	148	118	84	74	60	52	1.350
62	0	67	203	165	86	70	53	40	1.930
	I	52	200	105	75	65	54	52	1.307
	II	62	200	172	122	95	80	63	1.645
	III	65	172	137	105	88	73	64	1.438
	IV	39	117	111	135	97	84	58	1.824

Tab. 4

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
13	0	63	175	190	158	145	97	75	2.009
	I	53	184	135	135	105	80	60	2.070
	II	48	163	106	82	65	60	46	1.152
	III	40	120	102	87	85	70	59	0.903
	IV	46	134	114	89	62	54	47	1.914
4	0	63	162	175	165	145	110	83	1.639
	I	50	239	165	84	70	56	44	1.611
	II	55	148	103	70	63	56	54	0.884
	III	52	129	119	94	78	60	43	1.792
	IV	52	145	113	82	70	62	50	1.093
375	0	46	218	166	117	86	54	57	3.093
	I	62	175	125	90	75	55	40	1.977
	II	65	180	128	82	75	68	61	0.741
	III	37	195	117	88	46	38	25	3.194
633	0	63	262	175	135	110	79	62	1.911
	I	50	175	130	100	70	69	55	1.374
	II	57	158	142	82	72	58	46	1.390

Tab. 4

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	K-Wert
565	0	62	184	134	108	79	58	58	2.453
	I	50	205	165	84	70	56	42	1.611
	II	58	216	140	94	75	60	60	1.122
551	0	60	209	190	160	115	102	63	2.005
	I	45	135	120	90	70	50	45	1.721
	II	60	150	140	82	75	63	58	0.857
193	0	44	198	173	115	104	85	68	1.220
	I	50	117	100	67	60	60	55	1.220
	II	68	190	172	94	88	78	72	0.669
6	0	40	154	130	118	104	75	60	1.841
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	44	176	110	99	96	93	92	0.247
2	0	57	177	168	160	140	114	83	1.742
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	49	149	90	89	75	71	70	0.861
626	0	83	225	178	137	110	76	54	2.371
	I	50	185	160	135	110	102	90	0.713
23	0	47	211	172	154	123	76	58	2.505
	II	65	123	85	70	66	60	55	0.618

Tab. 4

4.3.2. Statistisches Verhalten der K-Werte

Zunächst wurde das Verhalten der K-Werte innerhalb der beiden Tiergruppen zu den verschiedenen Versuchszeitpunkten verglichen (Tab. 5 + 6). Bei den Kontrolltieren liegen die Werte nach 8-wöchiger Ligaturdauer (Test II) signifikant niedriger ($p = 0.01$) als die Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0. Aber auch nach 11 und 16-wöchiger Ligaturzeit (Test III + IV) liegen ihre K-Werte signifikant niedriger ($p = 0.01$) als die Ausgangswerte vor der Ligatur. Die Verschlechterung der Glukosetoleranz bei den Kontrolltieren wird weiter dadurch deutlich, daß eine statistisch auffällige Verminderung des K-Wertes ($p = 0.05$) zum Zeitpunkt 11 Wochen nach Ligatur (Test III) im Verhältnis zum K-Wert 3 Wochen nach Ligatur (Test I) besteht; außerdem zeigt sich eine signifikante Verminderung der Konstanten ($p = 0.01$) zum Zeitpunkt 16 Wochen nach der Ligatur (Test IV) wiederum im Vergleich zum K-Wert nach 3-wöchiger Ligaturphase (Test I). Bei den während der gesamten Versuchsdauer ligierten Hunden nimmt also die pro Zeiteinheit aus dem Blut eliminierte Glukose mit der Dauer der Ligatur ab (Tab. 5).

Bei den Probanden läßt sich nur 8 Wochen nach Ligatur (Test II) ein signifikant niedrigerer Wert ($p = 0.01$) im Vergleich zum Ausgangswert (Test 0) feststellen. In der Drainagephase dagegen besteht statistisch kein Unterschied zwischen den Tests III bzw. IV und dem Test 0 (Tab. 6).

In Tabelle 7 werden die K-Werte der Kontrolltiere und der Probanden miteinander verglichen. Hierbei findet sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.01$) zwischen den Gruppen nur 11 und 16 Wochen nach Versuchsbeginn (Test III + IV). Dies war auch zu erwarten, da

erst zu diesen Zeitpunkten für beide Gruppen unterschiedliche Versuchsbedingungen bestanden. Bei den drainierten Probanden ist die pro Zeiteinheit eliminierte Glukosemenge in der Drainagephase signifikant höher ($p = 0.01$) als bei den nicht drainierten Hunden der Kontrolltiergruppe (Tab. 7).

	0	I	II	III	IV
	52	46	26.5	22.5	18
0	-				
52					
I	6	-			
46					
II	xx 25.5	19.5	-		
26.5					
III	xx 29.5	x 23.5	4	-	
22.5					
IV	xx 34.0	xx 28.0	8.5	4.5	-
18					

x = statistisch auffällig (p=0,05)

xx = statistisch signifikant (p=0,01)

Tier Nr.	0		I		II		III		IV	
	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang
531	2.315	5	1.372	4	1.047	2	1.126	3	0.890	1
90	2.187	4	2.576	5	1.198	3	0.807	2	0.720	1
41	2.524	5	1.517	4	1.220	2.5	1.220	2.5	0.942	1
40	1.847	4	2.127	5	1.100	2	1.072	1	1.160	3
19	2.251	5	1.973	4	1.338	2	0.716	1	1.533	3
18	2.418	5	1.643	4	0.992	1	1.436	3	1.246	2
17	2.072	5	1.729	4	1.515	3	1.443	2	0.659	1
16	2.350	5	1.657	4	1.092	2	0.945	1	1.226	3
15	1.858	4	2.853	5	1.027	3	0.686	2	0.615	1
14	2.042	5	1.815	4	0.981	2	1.045	3	0.905	1
1	1.640	5	1.314	3	1.556	4	1.131	2	0.988	1
Summe der Rangzahlen		52		46		26.5		22.5		18

Tab. 5 : Verhalten der K - Werte innerhalb der KONTROLLIER - Gruppe zu den Zeitpunkten 0 bis IV

	0	I	IV	III	II
	50	32.5	34.5	31	17
0	-				
50					
IV	15.5		-		
34.5					
I	17.5	-	2		
32.5					
III	19	1.5	3.5	-	
31					
II	xx 33.0	15.5	17.5	14.0	-
17					

x = statistisch auffällig (p=0.05)

xx = statistisch signifikant (p=0.01)

Tier Nr.	0		I		II		III		IV	
	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang	K- Wert	Rang
642	1.770	4	0.498	1	1.240	2	1.586	3	2.343	5
631	2.147	4	2.317	5	1.352	1	1.523	2	1.660	3
629	2.444	5	0.983	2	0.929	1	1.169	3	1.923	4
589	2.040	4	1.840	2.5	1.350	1	2.380	5	1.840	2.5
375	2.410	5	1.379	2	0.445	1	1.557	3	1.846	4
205	2.588	5	1.650	4	1.198	1	1.526	2	1.553	3
73	2.154	5	2.045	4	0.958	2	0.920	1	1.268	3
71	2.310	5	1.729	3	1.520	2	1.818	4	1.350	1
62	1.930	5	1.307	1	1.645	3	1.438	2	1.824	4
13	2.009	4	2.070	5	1.152	2	0.903	1	1.914	3
4	1.639	4	1.611	3	0.884	1	1.792	5	1.093	2
Summe der Rangzahlen		50		32.5		17		31		34.5

Tab. 6 : Verhalten der K - Werte innerhalb der PROBANDEN - Gruppe zu den Zeitpunkten 0 bis IV

Zeitpunkt	0	I	II	III	IV
Probanden (n)	20	18	18	12	11
Kontrolltiere (n)	12	12	11	11	11
Rangsumme (kleine Gruppe)	211	213.5	189.5	86	72
Tabellierter kritischer Grenzwert (p = 0.01)	133 263	126 246	108 222	91 173	88 165
Verhalten					
<u>K-Wert Probanden (P)</u>	P = K	P = K	P = K	P > K	P > K
K-Wert Kontrollen (K)					

Tab. 7 : Verhalten der K - Werte im Vergleich zwischen Probanden
und Kontrolltieren zu den Zeitpunkten 0 bis IV

4.3.3. Graphische Darstellung

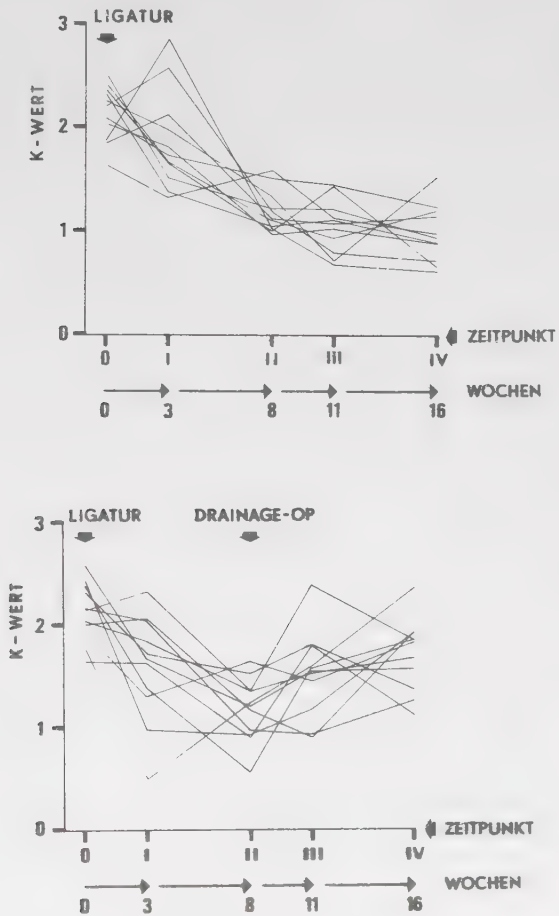


Abb. 2 und 3 : Die K-Werte liegen bei den KONTROLLTIEREN (oben) 8, 11 und 16 Wochen nach der Gangligatur deutlich niedriger als vor der Ligatur. Bei den PROBANDEN (unten) besteht dagegen nur 8 Wochen nach der Gangligatur ein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten.

Analog den humanmedizinischen Kriterien für eine diabetische Stoffwechsellage (42) wurde ein Wert für $K = 1,2$ als Grenzwert angenommen. Dabei wird deutlich, daß am Versuchsende der größere Teil der Kontrolltiere eine diabetische Stoffwechsellage aufweist. (8 von 11 Tieren); dies ist dagegen nur bei einem Tier der Probandengruppe der Fall (Abb. 4).

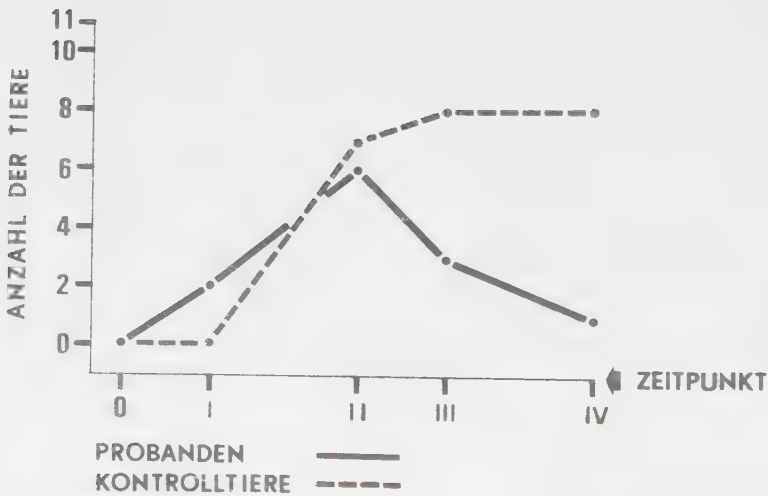


Abb. 4

4.4. Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung (I-IRI)

4.4.1. Tendenzen

Es konnten die Werte von insgesamt 31 Tieren ermittelt werden. Von einem Hund (Nr. 62) konnten zwar alle Blutentnahmen zur Bestimmung der I-IRI entnommen werden, das Serum ging aber auf dem Weg zur radio-immunologischen Bestimmung verloren. Setzt man die während des iv. GTT ausgeschütteten Insulinmengen zueinander in Beziehung, so zeigt sich, daß die größere Anzahl der Hunde (25 von 31) den höchsten absoluten Out-put in den Tests vor Ligatur (Test 0) aufweist. Bei 5 Tieren (Kontrolltier Nr. 41, 1 und Probanden Nr. 633, 629, 357) finden sich zu verschiedenen späteren Zeitpunkten größere Insulinmengen. Auffallend ist der hohe Wert von 12249 μ E min/ml beim Test III bei einem der drainierten Tiere (Nr. 357). Dieser Wert korreliert gut mit dem zum gleichen Zeitpunkt ermittelten hohen K-Wert des Tieres. Ein Inselzelladenom als Ursache für dieses Verhalten konnte histologisch ausgeschlossen werden.

Von den 10 Probanden weisen 7 (Nr. 631, 629, 589, 375, 205, 73, 13) ihre niedrigste Insulinausschüttung 8 Wochen nach Ligatur (Test II) auf, wogegen sich in der Kontrolltiergruppe nur bei 2 von 11 Hunden (Nr. 531, 90) zum gleichen Zeitpunkt der Minimalwert findet. Die anderen 9 Kontrolltiere hatten zu späteren Untersuchungszeitpunkten (Test III und IV) geringere Insulinausschüttungen, was auf Grund der längeren Ligaturphase auch zu erwarten war (Tab. 8 und 9).

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
531	0	12.1	45.8	58.3	55.1	28.7	12.1	11.6	1730
	I	8.1	82.1	91.4	24.2	9.6	11.6	7.2	1481
	II	1	19.0	16.3	5.9	1	1	1	264
	III	3.4	9.3	8.1	4.3	14.1	9.8	5.1	489
	IV	2.3	10.3	13.8	9.2	6.7	4.5	6.5	421
90	0	4.9	15.0	21.9	39.7	26.9	7.1	5.2	1081
	I	6.5	22.6	27.2	19.3	11.2	7.7	6.3	756
	II	4.6	7.4	10.4	8.5	8.5	10.1	7.1	493
	III	5.7	10.2	11.8	17.8	14.7	9.6	6.3	667
	IV	4.8	14.7	13.9	10.3	7.0	10.6	11.3	575
41	0	6.7	32.5	46.3	32.5	31.2	5.4	5.2	1264
	I	10.8	36.8	49.4	48.9	21.6	8.4	7.2	1402
	II	7.7	21.3	22.4	42.0	11.9	7.0	6.5	944
	III	9.4	44.4	52.4	43.7	29.9	8.9	10.5	1527
	IV	7.7	18.0	17.0	13.5	15.7	7.9	7.2	646

Tab. 8 : Immunreaktives Insulin (μ E/ml) und Integrierte-Insulinausschüttung I-IRI der KONTROLLTIERE während des intravenösen Glukose-Toleranztests zu den Zeitpunkten 0 bis IV.

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
40	0	11.6	44.2	66.6	33.9	33.4	11.1	9.6	1605
	I	14.2	43.5	61.5	28.0	14.7	7.1	1.0	1148
	II	10.0	30.7	34.8	26.0	22.3	13.1	6.3	1120
	III	2.5	22.4	16.0	16.5	9.3	4.0	4.0	740
	IV	3.9	21.8	13.0	9.3	10.6	-	5.4	626
19	0	16.6	96.1	154.1	149.4	89.2	26.1	18.3	4534
	I	15.4	27.4	28.0	39.8	31.8	21.8	22.4	1569
	II	11.0	20.6	18.3	16.5	16.0	14.9	16.0	897
	III	12.1	11.0	17.7	13.2	15.4	12.6	11.0	756
	IV	13.8	18.9	17.1	22.5	18.3	18.9	17.7	1045
18	0	18.0	132.3	165.3	229.8	195.4	39.9	17.0	7037
	I	6.1	17.4	19.1	23.8	28.6	26.2	19.1	1182
	II	7.2	29.5	29.1	29.9	27.9	12.3	9.2	1193
	III	13.7	36.0	42.1	36.0	31.2	8.7	8.9	1353
	IV	3.4	15.4	15.7	21.6	18.7	8.1	4.5	761

Tab. 8

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
17	0	7.9	69.9	101.3	89.0	94.1	27.1	17.7	3540
	I	5.5	9.7	6.3	9.4	11.1	10.5	5.8	505
	II	6.2	14.7	18.0	17.0	16.7	12.5	7.7	796
	III	3.1	8.9	10.2	8.7	5.8	5.6	3.8	371
	IV	3.9	11.7	12.5	9.4	7.4	7.0	5.3	454
16	0	24.1	93.2	107.4	140.8	89.8	18.2	10.7	3922
	I	16.8	23.4	38.0	55.9	72.7	31.4	19.6	2423
	II	2.9	7.0	8.6	25.5	9.1	10.6	8.1	671
	III	9.6	17.6	15.9	11.6	11.6	10.1	7.7	634
	IV	11.1	42.7	42.0	25.5	13.1	8.6	9.6	1042
15	0	23.9	175.0	191.8	206.1	132.9	38.8	16.5	6304
	I	20.1	130.9	142.2	167.3	83.7	48.3	15.1	4951
	II	5.1	13.0	12.3	11.3	10.0	12.6	11.6	639
	III	-	11.0	23.2	12.7	11.6	6.4	7.0	622
	IV	1.7	14.0	12.0	9.3	7.4	6.1	3.9	431

Tab. 8

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
14	0	7.4	146.3	181.0	173.7	74.5	17.4	9.4	4723
	I	10.5	114.7	192.2	146.2	37.9	18.7	8.7	4010
	II	4.5	22.7	36.9	13.4	17.0	9.2	8.2	880
	III	3.4	10.0	9.4	6.3	10.8	9.2	5.9	476
	IV	2.3	10.3	13.8	9.2	6.7	4.5	6.5	421
1	0	4.0	36.3	127.3	28.1	19.2	19.2	10.6	1934
	I	7.9	125.2	51.8	76.9	32.1	16.8	13.0	2221
	II	5.4	51.9	63.9	62.4	14.3	7.9	9.3	1600
	III	3.9	21.8	13.1	10.6	9.3	-	5.4	626
	IV	2.5	22.4	16.5	16.0	9.3	4.0	4.0	740

Tab. 8

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
642	0	15.6	116.1	136.1	162.9	93.8	59.0	26.4	5196
	I	5.5	34.4	37.7	26.5	19.0	9.6	10.0	1090
	II	10.0	40.5	29.1	31.2	24.4	21.4	26.3	1536
	III	4.8	20.5	12.0	14.3	12.2	12.3	5.8	727
	IV	3.6	32.0	28.3	32.8	17.5	9.6	11.3	1068
631	0	11.4	100.0	118.5	56.5	19.5	7.3	5.4	2098
	I	13.3	64.6	80.7	46.2	13.7	5.0	6.9	1527
	II	17.0	9.1	15.2	11.9	11.4	11.4	10.0	644
	III	14.7	45.2	38.3	17.2	9.0	6.4	6.1	830
	IV	3.7	23.4	16.6	23.4	12.8	8.7	6.4	756
629	0	1	94.1	117.0	99.0	85.2	13.8	3.7	3412
	I	1	40.6	44.1	24.1	11.4	9.9	5.9	1009
	II	1	58.0	51.3	57.3	8.1	1.9	3.2	772
	III	1.5	71.0	81.6	19.6	9.0	4.1	1.5	1121
	IV	3.7	20.2	25.0	28.5	21.8	19.7	20.7	1246

Tab. 9 : Immunreaktives Insulin (μ E/ml) und Integrierte-Insulin-
ausschüttung I-IRI der PROBANDEN während des intravenösen
Glukose-Toleranztests zu den Zeitpunkten 0 bis IV.

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
589	0	12.2	41.6	41.6	-	12.4	12.4	4.2	621
	I	12.8	60.2	60.9	17.1	11.4	5.9	11.9	1092
	II	3.7	9.5	8.7	7.7	3.7	2.8	3.3	209
	III	5.5	37.1	20.9	14.2	8.2	6.4	5.5	631
	IV	3.1	44.6	56.7	9.8	4.3	3.7	3.4	770
375	0	4.6	63.5	75.9	58.2	34.7	5.6	4.3	1860
	I	1.8	9.4	8.6	19.7	13.7	9.8	2.9	625
	II	1.9	8.2	2.5	5.6	4.0	2.9	2.4	207
	III	2.6	5.2	5.3	4.3	5.9	3.7	4.3	257
	IV	9.4	29.8	26.8	15.2	14.7	9.8	6.3	806
205	0	5.5	116.9	223.4	110.0	20.9	10.6	8.0	3548
	I	13.3	63.9	60.8	33.2	42.9	27.9	14.0	2008
	II	11.3	67.6	49.4	26.6	28.3	26.7	14.7	1670
	III	8.0	30.7	41.0	63.4	30.7	15.0	14.3	1734
	IV	10.6	8.7	82.3	66.0	15.8	12.0	11.0	1909

Tab. 9

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5	5	10	20	30	45	60	I-IRI
73	0	7.1	13.8	22.6	14.4	17.1	9.1	6.8	749
	I	4.6	11.6	15.2	4.9	3.8	3.2	6.2	333
	II	5.1	16.4	19.3	11.2	7.4	7.4	3.7	529
	III	5.7	44.5	38.2	9.3	6.3	6.0	6.6	709
	IV	4.3	12.4	14.1	10.4	11.3	6.6	6.8	532
71	0	7.9	69.9	101.3	89.0	94.1	27.1	17.7	3540
	I	5.5	9.7	6.3	9.4	11.1	10.5	5.8	505
	II	6.2	14.7	18.0	17.0	16.7	12.5	7.7	796
	III	2.4	10.6	6.7	5.9	4.3	3.4	2.9	262
	IV	6.6	28.0	26.3	23.4	19.6	14.7	5.6	1009
13	0	18.9	69.5	66.0	63.3	50.4	51.9	21.3	2870
	I	27.7	153.9	7.5	25.3	6.3	6.0	5.4	1053
	II	17.3	35.1	23.2	12.2	13.0	18.2	12.7	915
	III	16.8	71.1	48.2	36.4	25.5	21.9	22.6	1720
	IV	12.9	45.4	24.1	18.1	28.9	19.5	15.9	1248

Tab. 9

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5 min	5	10	20	30	45	60	I-IRI
4	0	24.9	88.7	103.8	107.8	98.9	70.0	27.3	4569
	I	15.4	65.7	137.1	64.0	15.5	8.1	2.6	2167
	II	17.5	62.6	48.2	44.5	30.5	25.7	15.3	1845
	III	10.7	115.4	51.9	28.8	20.4	14.0	17.5	1562
	IV	14.0	114.8	90.8	42.6	22.5	19.6	18.8	2110
357	0	6.9	86.9	101.1	34.4	6.0	5.4	4.8	1512
	I	2.5	51.9	45.6	12.0	6.4	5.0	3.4	772
	II	10.1	48.3	56.8	32.1	9.9	7.2	1	1107
	III	2.7	1244.8	819.3	191.5	38.6	29.1	21.1	12249
633	0	21.5	70.5	71.8	47.7	33.5	6.0	6.6	1750
	I	2.1	71.0	14.4	20.2	7.9	6.6	2.2	702
	II	17.7	84.4	59.6	49.2	26.5	18.6	11.2	1844
565	0	2.9	48.8	67.3	20.2	9.4	4.0	5.9	1051
	I	4.6	39.2	48.8	21.2	6.0	2.9	2.6	814
	II	3.1	44.6	56.7	9.8	4.3	3.7	3.4	770

Tab. 9

Tier Nr.	IGTT Nr.	-5 min	5	10	20	30	45	60	I-IRI
551	0	8.6	45.0	74.2	74.2	48.0	14.2	11.6	2311
	I	6.8	97.9	73.4	30.7	13.0	13.1	9.1	1530
	II	-	35.5	34.1	18.7	10.1	8.1	14.2	886
193	0	1.5	19.2	32.1	27.2	14.5	4.0	1.3	812
	I	1	31.2	24.3	1.1	1	1	1	306
	II	2.0	19.7	14.7	8.8	3.4	1.7	2.0	326
6	0	3.4	62.4	49.7	39.3	24.8	7.8	1	1356
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	1	9.2	9.0	8.3	4.6	10.6	1	398
2	0	16.9	91.9	100.2	80.6	71.1	43.3	34.3	3583
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	II	12.5	42.0	50.4	30.4	40.2	18.9	14.6	1683
626	0	11.9	70.5	103.0	72.5	37.1	13.2	9.1	2404
	I	5.9	19.5	19.5	12.3	25.5	11.0	6.4	850
23	0	14.1	19.0	26.3	27.8	23.9	17.4	16.7	1199
	II	6.3	22.2	18.6	11.9	5.8	5.1	6.0	509

Tab. 9

4.4.2. Statistisches Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung

Bei den Kontrolltieren findet sich 8, 11 und 16 Wochen nach Gangligatur (Test II, III, IV) eine signifikante Verminderung ($p = 0.01$) der Integrierten-Insulinausschüttung im Vergleich mit den Ausgangswerten (Test 0). Ein statistisch auffälliger Unterschied ($p = 0.05$) besteht weiterhin zwischen der I-IRI zum Zeitpunkt IV (16 Wochen nach Ligatur) und derjenigen zum Zeitpunkt I (3 Wochen nach Ligatur). Daraus ergibt sich eine bei den Kontrolltieren mit der Ligaturdauer zunehmende Herabsetzung der Insulinausschüttung (Tab. 10).

Bei den Probanden dagegen besteht eine statistisch signifikante Verminderung ($p = 0.01$) der I-IRI im Vergleich zu den Ausgangswerten (Test 0) nur 8 Wochen nach Pankreasgangligatur (Test II) und 3 Wochen nach der Drainageoperation (Test III). Am Versuchende (Test IV) ist ein Unterschied zu den Ausgangswerten statistisch nicht mehr nachweisbar. Nach der Drainageoperation ist daher eine Zunahme der Insulinausschüttung anzunehmen (Tab. 11).

Vergleicht man die Kontrolltier- und Probandengruppe miteinander, so zeigt sich, daß die Werte für die I-IRI am Versuchsende (Test IV) bei den Probanden statistisch signifikant ($p = 0.01$) höher liegen als bei den Kontrolltieren. Bis zur elften Versuchswoche (Test 0, I, II, III) besteht ein völlig gleichsinniges Verhalten der beiden Gruppen (Tab. 12).

	0	I	II	III	IV
	53	41	27	25	19
0	-				
53					
I	12	-			
41					
II	xx 26	14	-		
27					
III	xx 28	16	2	-	
25					
IV	xx 34	x 22	8	6	-
19					

x = statistisch auffällig (p=0.05)

xx = statistisch signifikant (p=0.01)

Tier Nr.	0		I		II		III		IV	
	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang
531	1730	5	1481	4	264	1	476	3	421	2
90	1081	5	756	4	493	1	667	3	575	2
41	1264	3	1402	4	944	2	1527	5	646	1
40	1605	5	1148	4	1120	3	740	2	626	1
19	4534	5	1569	4	897	2	756	1	1045	3
18	7037	5	1183	2	1193	3	1353	4	761	1
17	3540	5	505	3	796	4	371	1	454	2
16	3922	5	2423	4	671	2	634	1	1042	3
15	6304	5	4951	4	639	3	622	2	431	1
14	4723	5	4010	4	880	3	476	2	421	1
1	2221	5	1934	4	1600	3	626	1	740	2
Summe der Rangzahlen	53		41		27		25		19	

Tab. 10 : Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung (I-IRI) innerhalb der KONTROLLIER - Gruppe zu den Zeitpunkten 0 bis IV

	0	I	II	III	IV	0	I	II
	47	32	30	24	17			
0								
47								
IV	15	-						
32								
I	17	2	-					
30								
III	xx 23	8	6	-				
24								
II	xx 30	15	13	7	-			
17								

x = statistisch auffällig (p=0.05)
xx = statistisch signifikant (p=0.01)

Tier Nr.	0		I		II		III		IV	
	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang	I-IRI	Rang
642	5196	5	1090	3	1536	4	727	1	1068	2
631	2098	5	1527	4	644	1	830	3	756	2
629	3412	5	1009	2	772	1	1121	3	1246	4
589	621	2	1092	5	209	1	631	3	770	4
375	1860	5	625	3	207	1	257	2	806	4
205	3548	5	2008	4	1670	1	1734	2	1909	3
73	749	5	333	1	529	2	709	4	532	3
71	3540	5	505	2	796	3	262	1	1009	4
13	2870	5	1053	2	915	1	1720	4	1248	3
4	4569	5	2167	4	1845	2	1562	1	2110	3
Summe der Rangzahlen		47		30		17		24		32

Tab. 11 : Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung (I-IRI) innerhalb der PROBANDEN - Gruppe zu den Zeitpunkten 0 bis IV

Zeitpunkt	0	I	II	III	IV
Probanden (n)	19	17	17	11	10
Kontrolltiere (n)	11	11	11	11	11
Rangsumme (kleine Gruppe)	202.5	207.5	158.5	106	149
Tabellierter kritischer Grenzwert (p = 0.01)	111 230	105 214	105 214	88 165	74 146
Verhalten					
I-IRI Probanden (P)					
I-IRI Kontrollen (K)	P = K	P = K	P = K	P = K	P > K

Tab. 12 : Verhalten der Integrierten-Insulinausschüttung (I-IRI)
im Vergleich zwischen Probanden und Kontrolltieren zu
den Zeitpunkten 0 bis IV

4.4.3. Graphische Darstellung

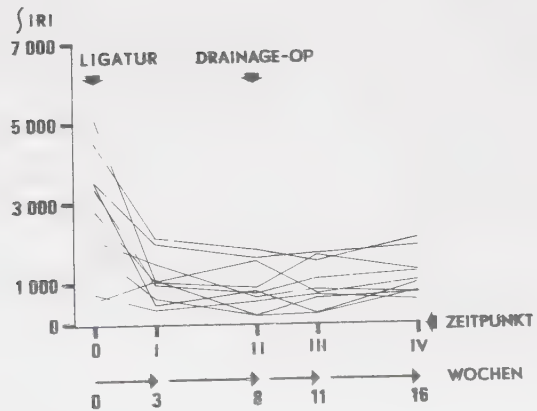
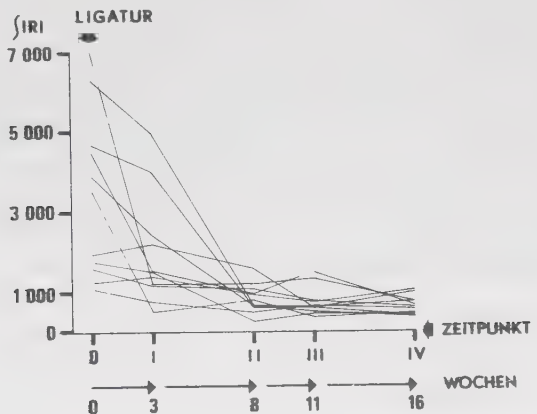


Abb. 5 und 6 : Die Integrierte-Insulinausschüttung (I-IRI) ist bei den KONTROLLTIEREN (oben) 8, 11 und 16 Wochen nach Ligatur signifikant niedriger als vor dem Eingriff. Dagegen findet sich bei den PROBANDEN (unten) 8 Wochen nach Drainage-Operation statistisch kein Unterschied mehr im Vergleich mit den Ausgangswerten.

5. BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich wie folgt beantworten:

- 1.) Eine 8 bzw. 16 wöchige Ligatur der Ausführungsgänge des Pankreas führt zu einer statistisch signifikanten Funktionseinbuße des endokrinen Anteils der Drüse. In dem beobachteten Untersuchungszeitraum nimmt der Funktionsverlust mit der Dauer der Ligaturzeit zu.
- 2.) Bei einer Drainageoperation nach 8 wöchiger Ligaturphase ist sowohl eine Zunahme des immunologisch-reaktiven Insulins als auch eine verbesserte Glukosetoleranz festzustellen.
- 3.) Vergleicht man die Untersuchungsergebnisse beider Hundegruppen miteinander, so beobachtet man bis zur achten Versuchswoche ein völlig gleichsinniges Verhalten der beiden Tiergruppen. Nach der Drainageoperation der Probanden ist ihr K-Wert in der elften und sechzehnten Woche, ihr I-IRI in der sechzehnten Woche signifikant höher als bei der Kontrolltiergruppe. Eine Verbesserung der endokrinen B-Zellen Funktion nach Drainageoperation ist somit erwiesen.

6. DISKUSSION

Allgemein werden heute als Voraussetzung für die Entstehung einer akuten, tryptischen Pankreatitis folgende 4 Bedingungen angeführt: a.) Obstruktionen im Pankreasgangsystem, b.) Sekretionsreiz, c.) Verdauungsbereitschaft des Parenchyms, d.) Aktivierung proteolytischer Fermente (27). Auch die chronischen Verlaufsformen der Pankreatitis sind nach Becker (4) tryptische Pankreatitiden; sie unterscheiden sich allein durch ihre Ausdehnung und durch das "zeitliche und örtliche Hintereinander und Nebeneinander" der entzündlichen Vorgänge. Als Sonderform wird allein die von Sarles (77) beschriebene, durch Alkohol verursachte chronisch-kalzifizierende Pankreatitis eingestuft (4). Diese beginnt mit einer intrakanalikulären Ausfällung von Proteinen, welche verkalken und dann entweder allein durch ihre Größe oder durch Irritation der Gangepithelien mit nachfolgender narbiger Schrumpfung eine Obstruktion des Gangsystems bewirken. Eine komplette oder partielle Abflußbehinderung ist somit auch bei allen chronischen Verlaufsformen der Pankreatitis anzunehmen.

Bis heute findet sich keine tierexperimentelle Arbeit, bei der es gelang, eine chronische Bauchspeicheldrüsenentzündung zu erzeugen, die dem histologischen Bild beim Menschen entspricht. Hermann und Davis (35) geben im Vorspann einer ihrer Arbeiten eine Übersicht über die an verschiedenen Tierspezies, besonders auch an Hunden, unternommenen Versuche. Als Versuchsmodelle beschreiben sie unter anderem das Einbringen von Substanzen (Galle, Äther, aktivierte Pankreasenzyme, Antiseren gegen Pankreasextrakt etc.) in den Pankreasgang mit und ohne anschließender Obstruktion desselben. Auch das

Erzeugen von Minimalläsionen an der Drüse, etwa durch Einbringen und Zerschneiden eines Glasstabes, wird genannt. In anderen Arbeiten wird das Abklemmen von Arterien zur Erzeugung einer partiellen Ischämie als Versuchsmodell beschrieben (71). Es gelang Sarles et al. (78) durch eine langdauernde Verabreichung von Alkohol Proteinausscheidungen im Pankreasgangsystem bei Ratten zu erzeugen. Eine Studie von Becker (4), in welcher die als Versuchstiere dienenden Ratten über 400 Tage nichts anderes zu trinken bekamen als südfranzösischen Rotwein, führte allerdings nicht zu vergleichbaren Ergebnissen.

Das am häufigsten benutzte tierexperimentelle Modell zur Erzeugung einer chronisch-obstruktiven Pankreasveränderung ist die Ligatur der Ausführungsgänge (1, 10, 20, 22, 34, 36, 39, 50, 65, 87, 94). Wie oben beschrieben, ist die Obstruktion von grundlegender Bedeutung bei den verschiedenen Formen der Pankreatitis und spielt gerade im Hinblick auf eine chirurgische Behandlung der Erkrankung eine große Rolle. Im übrigen gelang es Banting und Best (3) im Jahre 1921 durch Ligatur der Pankreasausführungsgänge das Insulin zu isolieren, nachdem schon 1902 Ssobolew (83) Versuche durchgeführt hatte, mit dem nach Ligatur atrophierten Pankreas bei verschiedenen Tierspezies einen Diabetes mellitus zu behandeln.

Auch bei den vorliegenden Untersuchungen wurde eine Ligatur des Pankreasgangsystems durchgeführt. Die dabei erhobenen morphologischen Befunde sind Gegenstand anderer Arbeiten (55, 64). Sie entsprechen aber weitgehend dem von Gedigk (27) und Becker (4) beschriebenen Bild der chronischen Pankreatitis, welches sich zusammengefaßt so darstellt: Makroskopisch wird die Drüse hart und derb in der Konsistenz, teilweise erscheint sie gelappt und strangartig geschrumpft.

Histologisch kommt es nach dem initialen Speichelödem in dem von der Drainage abgeschlossenen Bezirk zu einem zunehmenden Untergang des acinären Parenchyms. Die Atrophie bzw. die Degeneration des exkretorischen Anteils, die " Entlaubung der Gänge", ist mit einer Erweiterung des abführenden Gangsystems verbunden. Mehr und mehr wird der exkretorische Teil der Drüse durch kollagenes Fasergewebe ersetzt, das Pankreas fibrosiert und vernarbt. Bis zum Erreichen des metatryptischen Stadiums erscheinen die Langerhansschen Inseln unauffällig; erst jetzt finden sich entzündliche Infiltrate in unmittelbarer Umgebung der Inseln, welche verformt, durch Narbengewebe eingeengt und schließlich durch bindegewebige Septen in ihrer Formation aufgelöst werden und zugrunde gehen.

Zahlreiche Untersuchungen, welche die Funktion der B-Zellen nach Pankreasgangligatur zum Gegenstand hatten, kommen zu teils unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten Mack et al. (50) nach 12 monatiger Ligaturphase bei keinem ihrer 13 Hunde einen pathologischen Glukose-Toleranztest feststellen. Auch die Insulinwerte blieben nach Stimulation im Bereich der Norm. Pairent et al. (65) stellten nur bei 50% ihrer Hunde 6 Monate nach Ligatur eine diabetische Stoffwechsellage fest, die Hälfte der Tiere zeigte also eine normale Reaktion auf den Glukosereiz. De Gryl et al. (14) beobachteten nach der Auto-Transplantation von ligierten Hundepankreata im intravenösen Glukose-Toleranztest zuerst eine Verschlechterung der Funktion der B-Zellen, wobei jedoch diabetische Werte nicht erreicht wurden; in der nachfolgenden 2 jährigen Beobachtungsperiode verbesserte sich aber die Funktion der Zellen wieder. Auch Verschoor et al. (87) berichteten, daß die Hälfte ihrer Tiere 3 Jahre nach Ligatur auf Stimulation hin erhöhte Glukose- und erniedrigte Insulin-

werte aufwiesen; die Untersucher fanden keine Werte, die auf einen manifesten Diabetes hätten schließen lassen. Ambromovage et al. (1) stellten bei ihren Versuchen in den ersten 6 Wochen nach Ligatur der Ausführungsgänge ein verstärktes Ansprechen der B-Zellen auf den Glukosereiz fest, was sie im Hinblick auf die Untersuchungen von Pi Sunyer et al. (70) mit der Alteration der Zellen durch die Manipulation an dem Organ während der Laparatomie erklärten. Nach 3 bis 7 Monaten stellten aber auch sie eine zunehmende Insuffizienz der endokrinen Zellen fest. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Idezuki et al. (39). Sie führten eine Pankreasgangligatur bei 15 Hunden durch und beschrieben bei 10 Tieren nach 8 Monaten eine endokrine Insuffizienz, ein Tier bekam einen manifesten Diabetes. Heptner et al. (34) beobachteten 6 Monate nach der Ligatur bei Hunden sowohl einen pathologischen Glukose-Toleranztest als auch eine erniedrigte Integrierte-Insulinausschüttung; bei Ratten und Mäusen waren jedoch die Tests unter gleichen Versuchsbedingungen unauffällig. Allerdings war die aus den Rattenpankreatata post mortem extrahierbare Insulinmenge um 75% gegenüber den nicht ligierten Kontrolltieren vermindert. Dagegen fanden Edström und Falkmer (19, 20) in einem Untersuchungszeitraum von 8 Tagen bis 8 Monaten bei ligierten Ratten nach einem initialen Abfall der Blutglukosewerte ein mehr oder weniger kontinuierliches Ansteigen der Glukosekonzentration im Blut. Schließlich fand Dragstedt (16) schon 1943 nach 3 bis 6 monatiger Ligaturphase eine massive Degeneration des gesamten Pankreas und wies bei einigen seiner 22 Hunde einen manifesten Diabetes nach.

Diese unterschiedlichen bzw. auch widersprüchlichen Ergebnisse sind teils erklärbar durch das Experimentieren mit unterschiedlichen

Tierspezies (34), teils durch die Anwendung verschiedener Stimulationstests und durch variierende Beobachtungszeiten. Auch das Fehlen der erst in letzter Zeit erfolgten klaren Abgrenzung der Begriffe potentieller, latenter und manifester Diabetes zum Zeitpunkt der Untersuchungen mag die Ursache mancher Unklarheiten sein. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich im Laufe der 16 wöchigen Ligaturperiode bei den Tieren der Kontrollgruppe ein stetiger Abfall der aus dem Blut eliminierten Glukosemenge feststellen. Auch die auf Stimulation hin ausgeschüttete Insulinmenge wurde deutlich geringer. Da die Beobachtungszeit relativ kurz war, ist es durchaus möglich, daß der beschriebene Abwärtstrend zu einem späteren Zeitpunkt gestoppt worden wäre, wie es einige Untersucher feststellten (14, 87). Verschoor et al. beobachteten im übrigen in einer Gesamtbeobachtungszeit von 3 Jahren bei Hunden den niedrigsten K-Wert 20 Wochen nach Ligatur der Pankreasausführungsgänge (87). Bei den Probanden unserer Versuchsserie konnte die zunehmende Verschlechterung des Kohlenhydratstoffwechsels nach erfolgter Drainageoperation nicht nur verhindert werden, es kam bei ihnen sogar zu einer deutlichen Verbesserung der Funktion.

Einige histologische Beobachtungen sollen in diesem Zusammenhang diskutiert werden. Es scheint sowohl klinisch als auch experimentell erwiesen zu sein, daß der endokrine Anteil der Bauchspeicheldrüse erst später als der exokrine Anteil durch ein Abflußhindernis in Mitleidenschaft gezogen wird (1, 19, 20, 31, 36, 39). Warum aber gehen die Inseln zu Beginn der Irritation des Organs nicht ebenso wie der acinäre Anteil der Drüse zu Grunde ? Geschieht das möglicherweise doch und es kommt nur zu einer frühzeitigen Regeneration des Endokriniums ? Wie verhält sich die Insulinproduktion,

ist das Hormon vollwertig, die Reservekapazität der Zelle etwa herabgesetzt oder sogar erhöht und der Abtransport des Hormons ist gestört? - Dies sind Fragen, die bisher noch nicht entgültig geklärt werden konnten. Edström und Falkner (19, 20) berichten über interessante Beobachtungen bei ihren Versuchen mit ligierten Rattenpankreaten. Schon eine Woche nach der Ligatur war der exokrine Anteil der Drüse vollständig atrophiert; gleichzeitig kam es zu einer Proliferation von kleinen Speicheldrüsen und zur Aussprossung einzelner ovoider bzw. nierenförmiger Inselkörperchen, die sich allmählich durch bindegewebige Untergliederung zu Inseln mit normalem Aufbau umwandelten. Ab der sechsten Woche nach Ligatur fand keine Speicheldrüsenproliferation mehr statt, ab dem fünften Monat war nur noch unauffälliges Inselgewebe zu finden, wobei allerdings eine A : B Zellrelation von 1 : 11 festgestellt wurde. Dagegen ist dieses Verhältnis bei normalem Rattenpankreas 1 : 3,7. Trotz der anzunehmenden Regeneration der B-Zellen stellten die Untersucher bei gleichem Durchmesser der Inseln eine Abnahme der absoluten Menge des endokrinen Drüsenanteils im Vergleich zu dem endokrinen Zellanteil von Kontrolltierpankreaten fest. Möglicherweise ist die auf diesem Wege erfolgte Regeneration der Inseln begrenzt (33). Zweens und Bouman (94) wollen bei ihren Untersuchungen, ebenfalls an Ratten, eine Neubildung funktionstüchtigen Inselgewebes festgestellt haben. Auch Hellerström et al. (33), die eine gute Übersicht über die jüngeren Arbeiten zu diesem Problem zusammengestellt haben, gehen zumindest für die Tierspezies Ratte und Maus, von einer echten Regeneration von endokrinen Zellen aus. Schließlich wird auch für die embryonale Entwicklung des Inselapparates beim Menschen eine Entstehung aus den Speicheldrüsen angenommen (23).

Immunfluoreszenzisch wiesen Hiebert et al. (36) nach, daß der Insulingehalt der B-Zellen 2, 10 und 12 Monate nach Ligatur bei Hunden keine signifikante Abweichung erkennen ließ, die Zellen verhielten sich in ihrer Anfärbbarkeit normal. Die Untersucher stellten zwar eine größere Anzahl von Zellen fest, die sich nicht anfärben ließen, erklärten dies aber nach Lacy (46) mit der Nicht-Darstellbarkeit des Hormons während bestimmter Phasen der Insulino-genese. Mangold (55) berichtete darüber, daß in den B-Zellen der Langerhansschen Inseln nach Ligatur der Ausführungsgänge immunhis-tochemisch reichlich Insulin nachgewiesen werden konnte.

Weiter beschrieben verschiedene Untersucherguppen ein Phänomen, das sowohl bei tierexperimentellen Versuchen als auch bei der menschlichen chronischen Pankreatitis beobachtet wurde : Im Laufe der fortschreitenden Fibrosierung und Vernarbung der Drüse scheinen die Inseln größer zu werden, sie scheinen hyperplastisch (27, 29). Katsch (41) nennt diesen Zustand "Adenomatosis Insularis". Sarles et al. (78) bemerkten dieses Phänomen bei Rattenpankreatita. Mc Bee et al. (58) nennen in einer Übersicht allein 8 Autoren, welche entweder bei Patienten mit chronischer Pankreatitis oder bei Patienten mit einer Gangobstruktion infolge eines Pankreaskopf-Carzinoms oder auch bei tierexperimentellen Untersuchungen an Henne und Hund eine Hypertrophie bzw. Hyperplasie des Inselgewebes beobachteten. Im Endstadium der chronischen Pankreatitis werden auch die Inseln "kleiner, zerkleinert, zerstört", wie es Becker (4) charakteristisch beschreibt.

Funktionell fanden de Gryl et al. (14) bei ihren gangliierten Tieren erst bei weit fortgeschrittener Fibrose in allen Fällen einen pathologischen intravenösen Glukose-Toleranztest. Dagegen stell-

ten Marks et al. (57) schon in relativ frühen Stadien der menschlichen chronischen Pankreatitis bei 75% der rund 250 untersuchten Patienten einen verschlechterten Glukose-Toleranztest fest. Phillip (69), sowie Grabner und Phillip (30) konnten bei noch normalem Ausfall der herkömmlichen Glukose-Toleranztests durch excessive kombinierte Stimulation der Drüse eine verminderte Insulinreserve feststellen. Auch Peters et al. (66) und Rogers et al. (76) postulierten die verminderte Insulinreserve als erste bemerkbare Auswirkung der chronischen Pankreatitis auf die Langerhansschen Inseln.

Folgendes Fazit läßt sich aus den oben angeführten Berichten und den eigenen Untersuchungen ziehen : Es besteht offensichtlich eine Diskrepanz zwischen einerseits regenerierten hyperplastischen oder auch nur hypertrophierten Inseln mit in ihnen nachweisbarem Insulin und andererseits dem pathologischen Ausfall der Funktionstests. Auf einen Stimulationsreiz hin erscheint das Hormon nicht in ausreichender Menge in der peripheren Blutbahn. Als Ursache hierfür soll die fibrotische Umwandlung der Drüse angeführt werden, bei welcher zum einen eine Beeinträchtigung der Blutzufuhr zu den Langerhansschen Inseln und eine dadurch verminderte Insulinsekretion bzw. -Produktion auf den Glukosereiz zu diskutieren ist. Der Funktionsstoffwechsel der Zellen wäre eingeschränkt. Dieser gewährleistet zwar zu Zeiten, in denen die Inselzellen nicht stimuliert werden, einen normalen Blutzuckerspiegel; die Zellen sind aber nicht in der Lage, auf einen Stimulationsreiz hin adäquate Mengen von Insulin bereitzustellen, was eben in einer Verschlechterung der Glukosetoleranz zum Ausdruck kommt. Zum anderen ist sowohl eine Beeinträchtigung der Hormonabgabe aus der Zelle in den Extrazellu-

lärraum - allein sechs verschiedene Möglichkeiten der Insulinfreisetzung werden beschrieben (79) - als auch eine Behinderung der Insulinausschleusung vom Extrazellulärraum in die Blutbahn vorstellbar. So beschreibt Becker (4) auch eine Einengung der intrainsulären Sinusoide durch den Zug der vernarbten Umgebung.

Die Umbauvorgänge im Rahmen der Gangobstruktion können somit theoretisch sowohl für eine Beeinträchtigung der Insulinproduktion als auch für eine Verschlechterung der Hormonausschüttung verantwortlich gemacht werden. Die Tatsache, daß in den B-Zellen reichlich Insulin nachgewiesen werden kann, läßt aber eher auf eine Beeinflussung des Hormonabtransports schließen. Diese Annahme wird unterstützt durch Untersuchungen von Schatz (79), wonach die B-Zellen des Pankreas auf einen entsprechenden Reiz hin die Insulinsekretion in erster Linie durch Ausschüttung aus einem Pool und nicht durch Neuproduktion des Hormons bestreiten.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der an den drainierten Tieren vorgenommenen Untersuchungen besprochen und diskutiert werden. Aus den Ergebnissen der Arbeit geht eindeutig hervor, daß der fibrotische Umwandlungsprozess der Drüse durch die Drainageoperation gestoppt werden konnte (64). Zwar ließ sich am Ende des Versuchs auch bei den Probanden ein gewisser Fibrosierungsgrad und eine mäßige Atrophie des Organs feststellen; diese Veränderungen waren aber in weit geringerem Maße ausgeprägt als bei den Kontrolltieren, welche 16 Wochen ligiert waren. Es war auch nicht zu erwarten, daß die einmal eingetretene narbige Umwandlung der Drüse durch die Entlastung des Gangsystems vollständig rückgängig gemacht werden konnte. Durch die Entlastungsoperation wurde jedoch die Progredienz der Veränderung verhindert (64).

Noch weitergehende Auswirkungen muß diese Operation gehabt haben, denn anders wäre eine Funktionsverbesserung der B-Zellen, die nachgewiesen werden konnte, nicht ohne weiteres verständlich. Es ist zu diskutieren, ob die endokrinen Zellen während der Ligaturphase nicht zusätzlich zu den oben beschriebenen, durch das Narbengewebe bedingten, vaskulären Beeinträchtigungen direkt durch den erhöhten Druck in dem gestauten Organ in ihrer Funktion eingeschränkt wurden, ähnlich wie es von Becker (5) auch für das acinäre Gewebe angenommen wird. Danach ist allein durch Entlastung des gestauten Systems bei den vorher zwar nicht zerstörten, aber doch irgendwie alterierten Zellen, eine gewisse Erholungsfähigkeit festzustellen. Zuletzt sei darauf hingewiesen, daß das histologische Bild, welches bei den Probeentnahmen aus den Drüsen der Kontrolltiere 8 Wochen nach Ligatur gefunden wurde, eine sehr viel ausgeprägtere Umwandlung des Pankreas aufwies, als dies bei den Probanden am Versuchsende der Fall war. (55).

Man kann also nach erfolgter Drainageoperation mit einer gewissen Restitution des Organs sowohl in Hinblick auf seine Morphologie als auch in Bezug auf seine Funktion rechnen. Dabei darf man annehmen, daß die Funktionseinbuße der B-Zellen um so geringer ausgeprägt ist, je kürzer dieser oben diskutierte Gewebsdruck auf die Inseln eingewirkt hat.

Im Folgenden soll auf einige Untersuchungen, welche das operationstechnische Vorgehen bei chronisch-obstruktiven Erkrankungen des Pankreas auch unter dem Aspekt der endokrinen Funktionserhaltung berücksichtigen, eingegangen werden. Du Val (18) stellte bei genauer Nachuntersuchung seiner wegen chronischer Pankreatitis operierten Patienten fest, daß bei circa 1/5 der Operierten trotz der Entlas-

tung der Drüse in Form einer termino-terminalen Pankreato-Jejunostomie ein Diabetes mellitus neu auftrat. Wiesen allerdings die Patienten schon vor dem operativen Eingriff eine diabetische Stoffwechsellaage auf, konnte Du Val eine überraschend gute Erhaltung der endokrinen Restfunktion feststellen. White und Keith (91) beobachteten 47 von 50 an chronisch-rezidivierender Pankreatitis erkrankte Patienten bis zu 15 Jahre nach Pankreato-Jejunostomie und stellten bei einigen Patienten auf Dauer doch eine Zunahme der endokrinen Insuffizienz fest. Lankisch et al. (47) wiesen bei der Nachuntersuchung von 18 Patienten, die einem anastomosierenden Operationsverfahren unterzogen worden waren, bei der größeren Anzahl der Operierten eine Verschlechterung der endokrinen Pankreasfunktion nach. Brunshwig (8) und Goldsmith et al. (29) halten dagegen nach Pankreaskopfresektion eine Anastomose zwischen Restpankreas und einer ausgeschalteten Dünndarmschlinge für überflüssig. Auf lange Sicht beobachtete Brunshwig (8) nach Ligatur des Restpankreas eine ausreichende Funktionserhaltung der Langerhansschen Inseln. Goldsmith et al. (29) verglichen 79 Patienten mit partieller Duodenopankreatektomie miteinander, wobei in 34 Fällen eine pankreodigestive Anastomose angelegt, bei 45 Patienten der verbleibende Drüsenanteil blind verschlossen worden war. Nur 4 Patienten jeder Gruppe wiesen im späteren Verlauf eine diabetische Stoffwechsellaage auf. Bei der Autopsie von 16 in einem Zeitraum von einigen Wochen bis 4 1/2 Jahren post operationem verstorbenen Patienten konnte er gut erhaltene, teilweise hypertrophierte Inseln in beiden Patientengruppen feststellen. Nach seinen Untersuchungen ergeben sich somit aus der Drainageoperation zumindest keine Vorteile im Hinblick auf das Endokrinium. Lempke et al. (49) kommen bei ihren

Untersuchungen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Zuletzt sei noch auf neuere Berichte von Hoffmann et al. (37) sowie von Reis et al. (74) eingegangen, welche die Ligatur des Pankreasganges als therapeutisches Prinzip zur Behandlung der chronischen Pankreatitis wieder aufgegriffen haben. Die Untersucher stellten in der postoperativen, relativ kurzen Beobachtungszeit bei ihren 11 so operierten Patienten keinen Abfall der Insulinsekretion fest; bei entsprechenden Belastungstests traten allerdings bei allen Personen pathologische Werte auf. Eine langfristige Funktionserhaltung des Inselapparates nach der Ligatur des Gangsystems erscheint insgesamt jedoch eher zweifelhaft (56).

Überträgt man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf die hier skizzierten Probleme der Pankreaschirurgie, so ist unter dem Gesichtspunkt der Erhaltung der endokrinen Funktion grundsätzlich eine Speicheldrainage zu fordern, sofern ein Teil der Drüse in situ verbleibt. Bei persistierender Gangokklusion ist dagegen mit einem progressiven Funktionsverlust zu rechnen. Unter Berücksichtigung des pathophysiologischen Ablaufs der chronischen Pankreatitis erscheint daher auch eine Drainageoperation nur in frühen Stadien der Erkrankung sinnvoll.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit wurde die B-Zellen-Funktion der Bauchspeicheldrüse nach Pankreasgangligatur und Drainageoperation an Beagle-Hunden untersucht. Dabei wurde eine über 16 Wochen gangligierte Kontrolltiergruppe mit einer Probandengruppe verglichen, welche zunächst 8 Wochen ligiert und dann für weitere 8 Wochen in drainiertem Zustand beobachtet wurde. Die Funktion der B-Zellen wurde mittels eines intravenösen Glukose-Toleranztests (iv. GTT) geprüft und an Hand der Parameter Glukoseeliminationskonstante K und Integrierte-Insulinausschüttung (I-IRI) bewertet.

Bei den Kontrolltieren zeigte sich während der Ligaturperiode eine zunehmende Verschlechterung des iv. GTT. Die K-Werte waren 8, 11 und 16 Wochen nach Pankreasgangligatur im Vergleich zu den entsprechenden Ausgangswerten signifikant vermindert. Dagegen wiesen die Probanden nur 8 Wochen nach der Ligatur eine signifikante Verminderung ihrer K-Werte auf; in der Drainagephase fand sich bei ihnen statistisch kein Unterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die I-IRI zeigten ähnliche Veränderungen wie die K-Werte. Bei den Kontrolltieren war die I-IRI 8, 11 und 16 Wochen nach Gangligatur gegenüber den Ausgangswerten signifikant vermindert. Eine herabgesetzte Insulinsekretion fand sich auch bei den Tieren der Probandengruppe in der achten und elften Versuchswoche. In der sechzehnten Woche war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr festzustellen.

Aus den Ergebnissen dieser tierexperimentellen Untersuchung läßt sich für die Chirurgie der Bauchspeicheldrüse in Hinblick auf die Erhaltung der endokrinen Funktion der B-Zellen die grundsätzliche Forderung nach Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Speicheldrainage ableiten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBROMOVAGE, A.M.
PAIRENT, F.W.
HOWARD, J.M.
The effects of long term pancreatic duct ligation on serum insulin levels and glucose methabolism in the dog.
Ann. Surg. 177, 338, 1973
2. AMMAN, R.
Die Differenzialdiagnose zwischen akut reversibler und chronisch progressiver Pankreatitis.
Schweiz. med. Wschr. 98, 744, 1968
3. BANTING, F.G.
BEST, C.H.
Internal secretion of the pancreas.
J.Lab. & Clin. Med. 7, 251, 1921
4. BECKER, V.
Bauchspeicheldrüse. In: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E. (Hrsg.):
Spezielle pathologische Anatomie, Bd.6
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
1973
5. BECKER, V.
Allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse. In: Forell M.M. (Hrsg.):
Pankreas, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976
6. BEDACHT, R.
MEYER, A.
WILHELM, M.
Klinik und Therapie der Pankreaszysten.
Chir. Praxis 14, 225, 1970
7. BOEHRINGER MANNHEIM
Blutzucker. In: Boehringer Mannheim Diagnostica, Testfibel, 1974
8. BRUNSCHWIG, A.
Diskussionsbemerkung zu: Technique for pancreaticoduodenectomy
Surg. Gynec. & Obstet. 118, 262, 1964

9. CARMINE, H. Persönliche Mitteilungen.
Meisterschule Kaiserslautern, 1977
10. CARNEVALI, J.F.
 REMINE, W.H.
 DOCKERTY, M.B.
 BOLLMANN, J.L.
 GRINDLAY, J.H. An experimental study of side-to-side
pancreaticojejunosomy after ductal
obstruction.
A.M.A. Arch. of Surg. 80, 774, 1960
11. CLAUSS, G.
 EBNER, H. Grundlagen der Statistik.
H. Deutsch, Zürich-Frankfurt/M., 1975
12. CONNELLY, J.E.
 RICHARDS, V. Bilaterale splanchnectomy and lumbo-
dorsal sympathectomy for chronic
relapsing pancreatitis.
Ann. Surg. 131, 58, 1950
13. CREUTZFELD, W.
 KERN, E.
 KÜMMERLE, F. Die radikale Entfernung der Bauchspei-
cheldrüse beim Menschen - Indikationen,
Ergebnisse, Folgeerscheinungen.
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. 16, 79,
1961
14. DE GRUYL, J.
 VERSCHOOR, L.
 VRISENDORP, H.M.
 HORCHNER, P.
 WESTBROEK, D.L.
 HULSMANS, H.A.M. DL-A and isolated pancreas allograft.
Brit. J. Surg. 59, 315, 1972
15. DIXON, J.A.
 ENGLERT, E. Growing role of early surgery in
chronic pancreatitis : a practical
clinical approach.
Gastroenterology 61, 375, 1971
16. DRAGETEDT, L.R. Some physiologic problems in surgery
of the pancreas.
Ann. Surg. 118, 576, 1943

17. DU VAL, M.K. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis.
Ann. Surg. 140, 775, 1954
18. DU VAL, M.K. ENQUIST, I.F. The surgical treatment of chronic pancreatitis by pancreaticojejunostomy: an 8-year reappraisal.
Surgery 50, 1965, 1961
19. EDSTRÖM, C. FALKMER, St. Qualitative and quantitative morphology of rat pancreatic islet tissue five weeks after ligation of the pancreatic ducts.
Acta Soc. Med. Upsal. 72, 376, 1967
20. EDSTRÖM, C. FALKMER, St. Pancreatic morphology and blood glucose level in rats at various intervals after duct ligation.
Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 345, 139, 1968
21. ELRICK, H. STIMMLER, L. HLAD, C.J. ARAI, Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration..
J. Clin. Endocr. 24, 1076, 1964
22. ENGEL, St. REMINE, W.H. DOCKERTY, M.B. GRINDLAY, J.M. BARTHOLOMEW, L.G. Effect of ligation of pancreatic ducts on chronic pancreatitis.
Arch. Surg. 85, 181, 1962
23. FERNER, H. Das Inselsystem des Pankreas.
Thieme, Stuttgart, 1952

24. FÖRSTER, H.
MEHNERT, H. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Siegenthaler W. (Hrsg.)
Klinische Pathophysiologie, Thieme, Stuttgart, 1973
25. FRIEDREICH, B. Zitiert in V. Becker: Bauchspeicheldrüse. In: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E. (Hrsg.) :
Spezielle pathologische Anatomie, Bd.6 Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1973
26. FRY, W.J.
CHILD, C.G. 95% distal pancreatectomy for chronic pancreatitis.
Ann. Surg. 162, 543, 1965
27. GEDIGK, P.
DHOM, G. Große Verdauungsdrüsen und Drüsen mit innerer Sekretion. In: Eder M., Gedigk P. (Hrsg.) :
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer, Berlin, 1974
28. GOEBELL, H. Stoffwechselbedingte Schädigung der Bauchspeicheldrüse.
Materia Medica Nordmark 27, 297, 1975
29. GOLDSMITH, H.S.
GHOSCH, B.C.
HUVOS, A.G. Ligation versus implantation of the pancreatic duct after pancreaticoduodenectomy.
Surg. Gynec. & Obstet. 132, 87, 1971
30. GRABNER, W.
PHILLIP, J. Nachweis inkretorischer Funktionsstörung bei chronischer Pankreatitis.
Dtsch. Med. Wschr. 99, 445, 1974

31. GROSS, J.B.
COMFORT, M.W.
WAUGH, J.M. Painless single stone in pancreatic duct: report of a case with steatorrheal diarrhea.

Gastroenterology 32, 126, 1957
32. GUSSENBAUER, C. Zur operativen Behandlung der Pankreaszysten und Pankreasfisteln.

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 29, 335, 1883
33. HELLERSTRÖM, C.
ANDERSSON, A.
GUNNARSSON, R. Regeneration of islet cells.

Acta Endocrinol. 83, (Suppl. 205), 145, 1976
34. HEPTNER, W.
NEUBAUER, H.P.
SCHLEYERBACH, R. Glucose tolerance and insulin secretion in rabbits and dogs after ligation of the pancreatic ducts.

Diabetologia 10, 193, 1974
35. HERMANN, R.E.
DAVIS, J.H. The role of incomplete pancreatic duct obstruction in the etiology of pancreatitis.

Surgery 48, 318, 1960
36. HIEBERT, J.M.
MACK, E.
GOOGMAN, M.L.
EGDAHL, R.H. Immunfluorescent studies after ligation of the pancreatic duct.

Surg. Gynec. & Obstet. 130, 72, 1970
37. HOFFMANN, E.
USMIANI, J.
GEBHARDT, Ch. Die Ausschaltung der exokrinen Funktion des Pankreas als Behandlungskonzept der chronischen Pankreatitis.

Dtsch. Med. Wschr. 102, 392, 1977
38. HUGETT, A.St.G.
NIXON, D.A. Use of glucose oxidase, peroxidase and O-dianisidine in determination of blood and urinary glucose.

The Lancet 368, II, 1957

39. IDEZUKI, Y.,
GOETZ, F.C.,
LILLEHEI, R.C. Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell funktion.

Am. J. Surg. 117, 33, 1969
40. JONES, S.A.
SMITH, L.L.
GREGORY, G. Sphincteroplasty for recurrent pancreatitis, a second report.

Ann. Surg. 147, 180, 1958
41. KATSCH, H. Zitiert in V. Becker: Bauchspeicheldrüse. In: Doerr W., Seifert G., Uehlinger E. (Hrsg.) :

Spezielle pathologische Anatomie, Bd.6
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1973
42. KATTERMANN, R.
KÖBBERLING, J. Funktionsteste des Kohlenhydratstoffwechsels in Klinik und ärztlicher Praxis.

Med. Welt 26, 2293, 1975
43. KÜMMERLE, F. Beiträge zur Chirurgie der chronischen Pankreatitis.

Chirurg 43, 267, 1972
44. KÜMMERLE, F.
MANGOLD, G.
PROß, E. Die operative Behandlung der chronischen Pankreatitis.

Fortschritte der Medizin 28, 1091, 1973
Sonderdruck
45. KÜMMERLE, F.
MANGOLD, G. Schmerzen bei chronisch-rezidivierender und chronischer Pankreatitis. In :
Streicher H.J., Rolle J. (Hrsg.) :

Der Notfall: Akuter Bauchschmerz.
Thieme, Stuttgart, 1976, Sonderdruck

54. MANGOLD, G.
NEHER, M.
OSWALD, B.
WAGNER, G. Ergebnisse der Resektionsbehandlung
der chronischen Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 102, 229, 1977
55. MANGOLD, G. Untersuchungen zur Morphologie und
Funktion der Bauchspeicheldrüse nach
langdauernder Gangobstruktion und
Drainageoperation.
Habilitationsschrift, Mainz, 1977
56. MANGOLD, G.
KÜMMERLE, F. Ausschaltung der exokrinen Pankreas-
funktion bei chronischer Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 52, 1926, 1977
57. MARKS, J.N.
BANKS, S.
JACKSON, W.P.U. Glucose tolerance and chronic pancrea-
titis in Cape Town.
Excerpta med. int. Congr. Ser. 74, 128,
1964
58. Mc BEE, J.W.
LANZA, F.L.
ERICKSON, E.E. Hypoglycemia due to obstruction of pan-
creatic excretory ducts by carcinoma.
Arch. Path. 81, 287, 1966
59. MERCADIER, M.
VAYRE, P.
BOURBEAU, D. Indications, méthodes et résultats du
traitement chirurgical des pancréatites
chroniques.
Journal franc. Gastroent. 965, 282, 1965
60. MIELKE, F.
BERGER, H.G.
SCHIROP, Th. Digestive und inkretorische Funktionen
nach partieller Duodeno-Pankreatektomie
Dtsch. med. Wschr. 100, 171, 1975
61. MORGAN, C.R.
LAZAROW, A. Radioimmunassay.
Diabetes 12, 115, 1963

62. NEWTON, A. Disorders of the pancreas.
Surg. Gynec. & Obstet. 48, 808, 1929
63. NIESCHLAG, E. Insulinsekretion nach Pankreasresektion.
GILFRICH, H.J.
NAGEL, M.
Dtsch. med. Wschr. 20, 859, 1971
64. OTTEN, W. Morphologische Veränderungen des Pankreas nach Gangligatur und anschließender Drainageoperation.
Dissertation in Vorbereitung, Mainz
65. PAIRENT, F.W. The treatment of pancreatic exocrine
TRAPNELL, J.E. insufficiency: III. The effects of
HOWARD, J.M. pancreatic ductal ligation and oral
pancreatic enzyme supplements on fecal
lipid excretion in the dog.
Ann. Surg. 170, 737, 1969
66. PETERS, N. Exocrine and endocrine pancreatic function
DICK, A.P. in diabetes mellitus and chronic
HALES, C.N. pancreatitis.
ORRELL, D.H.
SARNER, M. Gut 7, 277. 1966
67. PERLEY, M. Differential plasma insulin response to
KIPNIS, M. oral and infused glucose in normal
weight and obese nondiabetic and diabetic subjects.
J. Lab. clin. Med. 66, 1009, 1965
68. PFEIFFER, E.F. Gastrointestinale hormones and islet
RAPTIS, S. function. In: Jorpes J.E., Mutt V.
FUSSGÄNGER, R. (Hrsg.):
Cholecystocinin, Pancreozymin and Gastrin. Springer, Berlin, 1973

69. PHILLIP, J. Chronische Pankreatitis.
Med. Welt 27, 287, 1976
70. PI-SUNYER, X. Effects of acute experimental pankrea-
BYRNE, J.J. titis on insulin metabolism in the dog.
FREINKEL, N. Diabetes 17, 437, 1968
71. POPPER, H.L. Transition of pancreatic edema into
NESCHELES, N. pancreatic necrosis.
RUSSEL, K.C. Surg. Gynec. & Obstet. 87, 79, 1948
72. PUESTOW, Ch.B. Pancreaticojejunosomy for chronic re-
GILLESBY, W.J. lapsing pancreatitis: an evaluation.
Surgery 50, 859, 1961
73. RABINOVITCH, A. Effects of gastric inhibitory polypep-
DUPRE, J. tide present in impure pancreozymin-
cholecystocinin on plasmainsulin and
glucagon in the rat.
Endocrinology 94, 1139, 1974
74. REIS, H.E. Vortrag auf der 32. Tagung der Deut-
HOFFMANN, E. schen Gesellschaft für Verdauungs- und
JAHNKE, U. Stoffwechselkrankheiten.
Göttingen, 1977
75. RICHMAN, A. Chronic relapsing pancreatitis: treat-
COLP, R. ment by subtotal gastrectomy and vago-
tomy.
Ann. Surg. 131, 145, 1950
76. ROGERS, J.B. Serum insulin levels in patients with
HOWARD, J.M. chronic pancreatitis.
PAIRENT, F.W. Am. J. Surg. 119, 171, 1970

84. STROHMEYER, G.
GOTTESBÜREN, H.
BEHR, C.
Diabetes mellitus bei akuter und chronischer Pankreatitis.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1481, 1974
85. THAL, A.P.
GOOTT, B.
MARGULIS, A.R.
Sites of pancreatic duct obstruction in chronic pancreatitis.
Ann. Surg. 150, 49, 1959
86. UNGER, R.H.
EISENTRAUT, A.M.
"Entero-insular-axis".
Arch. int. Med. 123, 261, 1969
87. VERSCHOOR, L.
HULSMANS, H.A.
DE GRUYL, J.
WESTBOEK, D.L.
Mc DICKEN, I.
Endocrine function of the canine pancreas.
Acta Endocrinologia 80, 302, 1975
88. WARREN, K.D.
Mc DONALD, W.N.
VEIDENHEIMER, W.C.
Trends in pancreatic surgery.
Surg. Clin. N. Amer. 44, 743, 1964
89. WESTEN, A.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur exokrinen Funktion der Bauchspeicheldrüse nach Pankreasgangobstruktion und Drainageoperation.
Dissertation in Vorbereitung, Mainz
90. WHIPPLE, A.O.
Radical surgery for certain cases of pancreatic fibrosis associated with calcareous deposits.
Ann. Surg. 124, 991, 1946
91. WHITE, T.T.
KEITH, R.G.
Long term follow up study of fifty patients with pancreaticojejunostomy.
Surg. Gynec. & Obstet. 136, 353, 1973

92. WILCOXON, F.
WILCOX, R.A.

Some rapid approximate statistical procedures.

Lederle Laboratories, Pearl River, New York, 1964

93. YALOW, R.S.
BERSON, S.A.

Immuno-assay of endogenous plasma insulin in man.

J. clin. Invest. 39, 1157, 1960

94. ZWEENS, J.
BOUMAN, P.R.

Neoforming of insulin - producing islets following ligation of the pancreatic ducts in normal and alloxan - diabetic rats.

Diabetologia 5, 60, 1969

Michael Gumbel

Am Sonnigen Hang 41

65 Mainz 32

LEBENS LAUF

Als Sohn des Gerichtsarztes Dr. Bernd Gumbel und seiner Ehefrau Elisabeth Gumbel geb. Brinkmann wurde ich am 4. Mai 1951 in Mainz geboren.

- 1956 Umzug nach Kaiserslautern
 - 1958-1961 Grundschulzeit in der Pestalozzi-Schule Kaiserslautern
 - 1961-1971 Besuch des Staatlichen Alt-und Neusprachlichen Gymnasiums Kaiserslautern
 - 1971- Abitur an dieser Schule
 - 1971-1972 Beginn des Medizinstudiums an der Katholischen Universität in Leuven (Belgien)
 - 1972-1978 Fortsetzung des Studiums an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
 - 1973 Vorphysikum
 - 1974 Physikum
 - 1975 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
 - 1977 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- anschließend Praktisches Jahr am Lehrkrankenhaus Rüsselsheim

Seit 29.Juni 1977 bin ich mit der Lehrerin Bärbel Gumbel geb. Carmine verheiratet.

Mainz, den 29.Juni 1978

